

531,393

Rec'd PCT 14 APR 2005

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
6 mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/037831 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :C07D 498/14, 498/22, 491/14,
487/04, A61P 35/00, A61K 31/5365

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003069

(22) Date de dépôt international :

17 octobre 2003 (17.10.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12965 18 octobre 2002 (18.10.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, Place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

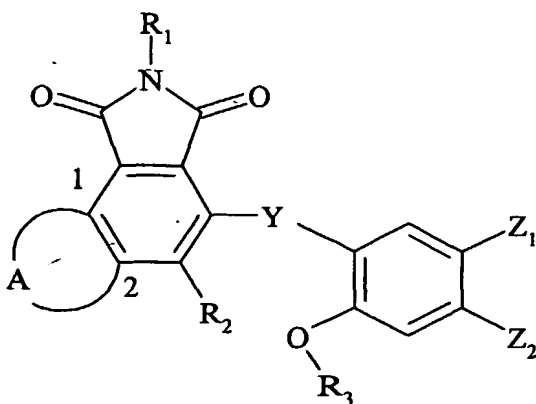
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : COUD-
ERT, Gérard [FR/FR]; 430, rue de St Denis, F-45560

Saint Denis en Val (FR). AYERBE, Nathalie [FR/FR]; 38, rue des Aigrettes, F-34250 Palavas Les Flots (FR). LEPIFRE, Franck [FR/FR]; 272, route d'Ardon, F-45160 Olivet (FR). ROUTIER, Sylvain [FR/FR]; 140, rue d'Orléans, F-45510 Tigry (FR). CAIGNARD, Daniel-Henri [FR/FR]; 22, avenue de la République, F-78230 Lepecq (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR). HICKMAN, John [GB/FR]; 136, rue de Tocqueville, F-75017 Paris (FR). PIERRE, Alain [FR/FR]; 9, chemin des Bois Janeaudes, F-78580 Les Alluets Le Roi (FR). LEONCE, Stéphane [FR/FR]; 28B, rue Henri Simon, F-78000 Versailles (FR).

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED[1,4]BENZODIOXINO[2,3-E]ISOINDOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING
SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE [1,4]BENZODIOXINO[2,3-e]ISOINDOLE SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PRE-
PARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: A is such as described in the description; Y represents a group selected among an oxygen atom or a methylene group; R₂ represents a hydrogen atom, in which case: R₃ represents a group selected among a hydrogen atom, a C₁-C₆ linear or branched alkyl, aryl, linear or branched C₁-C₆ arylalkyl group, or SO₂CF₃, or R₂ and R₃ form a bond; R₁ represents a group selected among a hydrogen atom, a C₁-C₆ linear or branched alkyl, aryl, linear or branched C₁-C₆ arylalkyl group, or a linear or branched C₁-C₆ alkylene chain; Z₁ and Z₂ represent each a hydrogen atom or Z₁ and Z₂ form together, with the carbon

atoms bearing them, a phenyl group. The invention is useful for preparing medicines.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle : A est tel que définis dans la description, Y représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou groupement méthylène, R₂ représente un atome d'hydrogène, et dans ce cas R₃ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou SO₂CF₃, ou bien R₂ et R₃ forment une liaison, R₁ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, Z₁ et Z₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou, Z₁ et Z₂ forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un groupement phényle, Médicaments.

WO 2004/037831 A1



SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

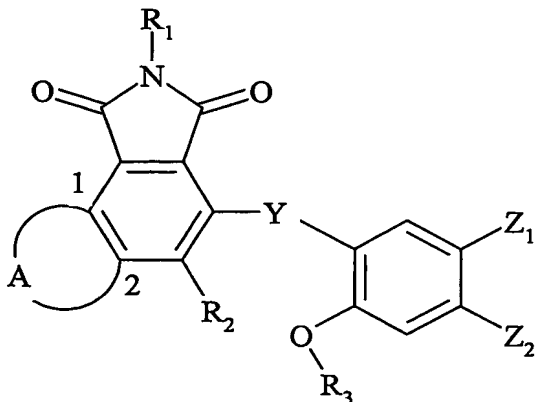
**NOUVEAUX DERIVES DE [1,4]BENZODIOXINO[2,3-e]ISOINDOLE
SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne les nouveaux dérivés [1,4]benzodioxino[2,3-e]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les composés de la présente invention trouvent une utilisation intéressante grâce à leur activité antitumorale.

La demande de brevet WO 00/18407 décrit des dérivés de pyrrolocarbazole utiles dans la prévention et le traitement de la surdité et de la sensation de perte d'équilibre. Les demandes des brevets US 5.705.511 et WO 96/11933 présentent des dérivés de cyclopenta[g]pyrrolo[3,4-e]indole fusionnés par la partie indole et la partie cyclopentène des dérivés, à un système cyclique aromatique ou non aromatique, et comportant éventuellement des hétéroatomes. Ces composés possèdent des activités pharmacologiques les rendant notamment utiles dans le traitement des cellules cancéreuses. La demande de brevet WO 01/85686 décrit des dérivés aryles de pyrrolocarbazole utiles dans le traitement des cancers. La demande de brevet EP 0841337 revendique des dérivés 7,12-dioxo-benzo[a] anthracéniques substitués et décrit leurs propriétés anticancéreuses.

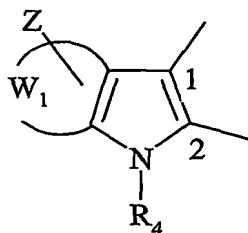
Les composés de la présente invention trouvent leur originalité à la fois dans leur structure et dans leur utilisation en tant qu'agents antitumoraux.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :

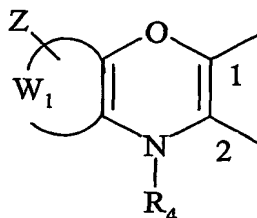


dans laquelle :

- A représente avec les atomes de carbone auquel il est lié, un groupement de formule (a) ou (b) :



(a)



(b)

dans lesquels :

- ✧ W₁ représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,

- ✧ Z représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, NR₅R₆, dans lequel R₅ et R₆, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- ✧ R₄ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement -C(O)-OR'₅, dans lequel R'₅ représente un groupement choisi parmi groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- Y représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou groupement méthylène,
- R_2 représente un atome d'hydrogène, et dans ce cas :
 R_3 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou SO_2CF_3 ,

5 • ou bien R_2 et R_3 forment une liaison,

- R_1 représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi $-OR''_5$, $-NR''_5R''_6$, dans lesquels R''_5 et R''_6 ont
10 les mêmes définitions que R_5 et R_6 tels que définis précédemment,

- Z_1 et Z_2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou,
 Z_1 et Z_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un groupement phényle,

15 étant entendu que, lorsque Z représente un atome d'hydrogène alors R_1 est différent de atome d'hydrogène,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

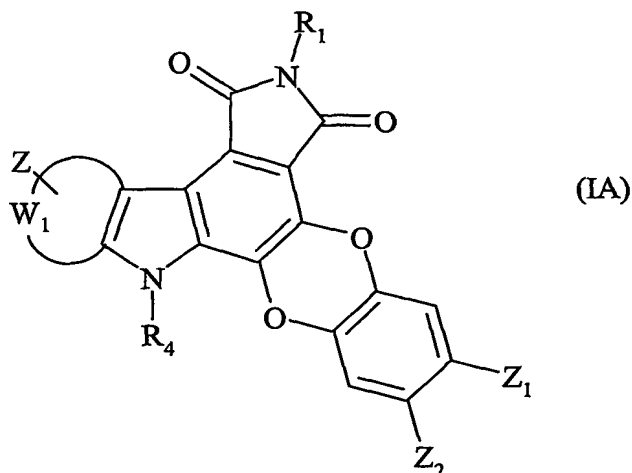
20 étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les

acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

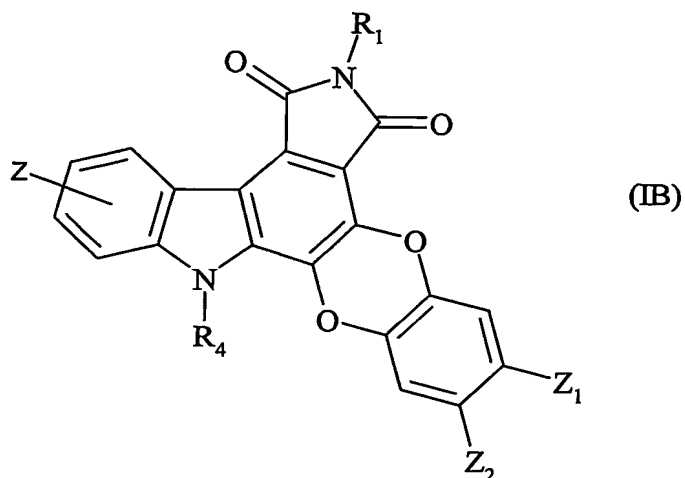
Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IA) :



dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

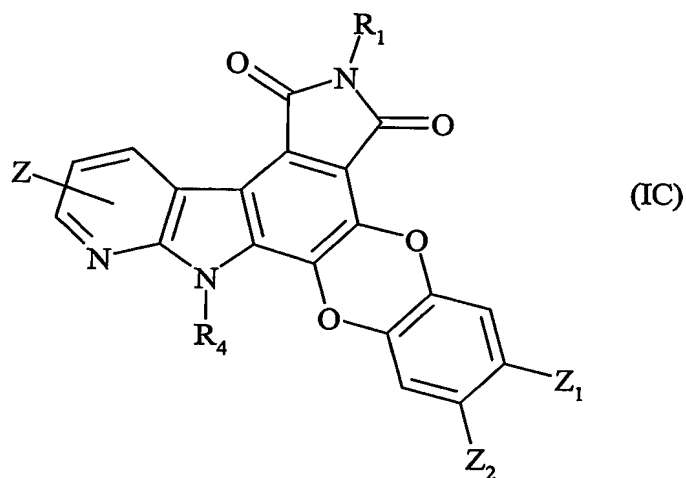
10 Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB) :

5



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :

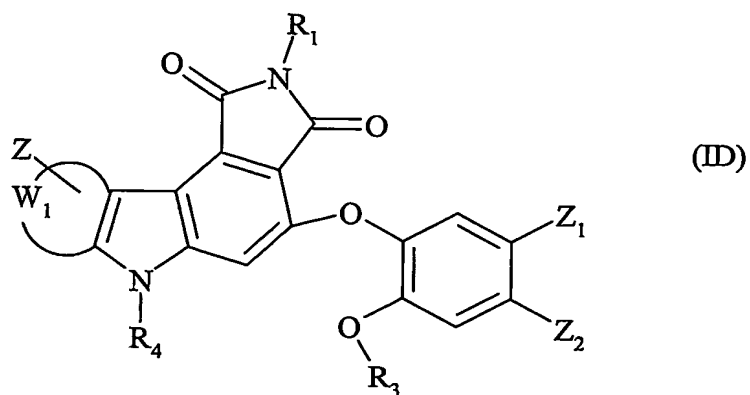


5

dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

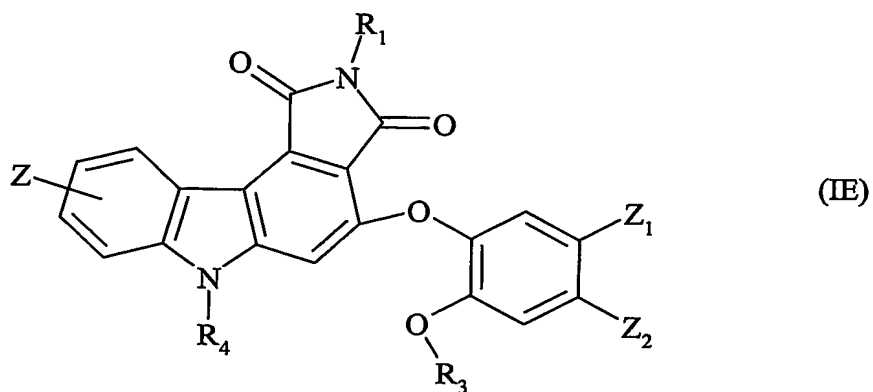
Selon une quatrième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (ID) :

6



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

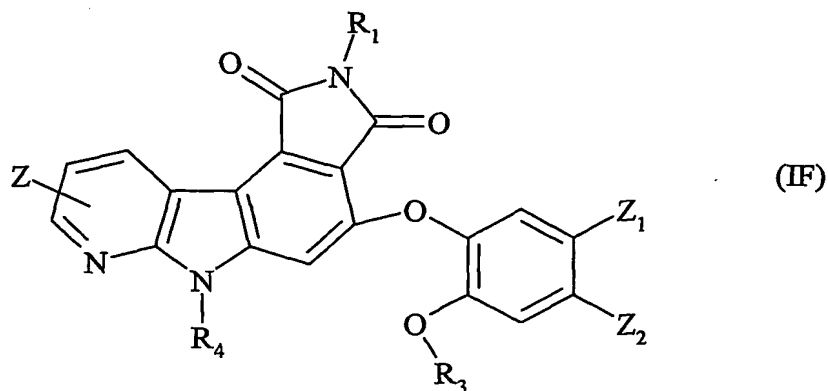
Selon une cinquième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IE) :



5

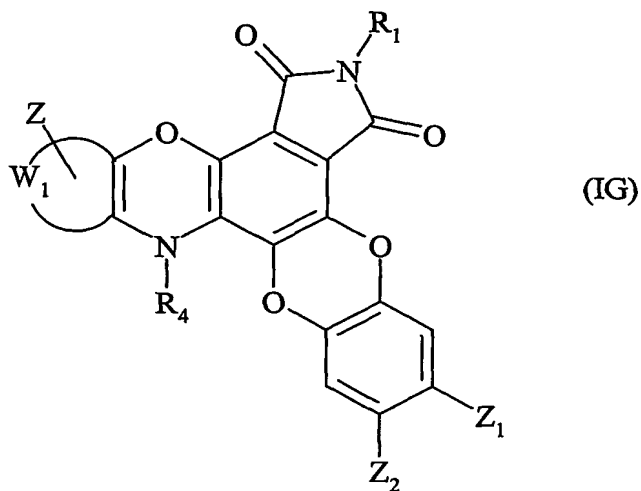
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une sixième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IF) :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

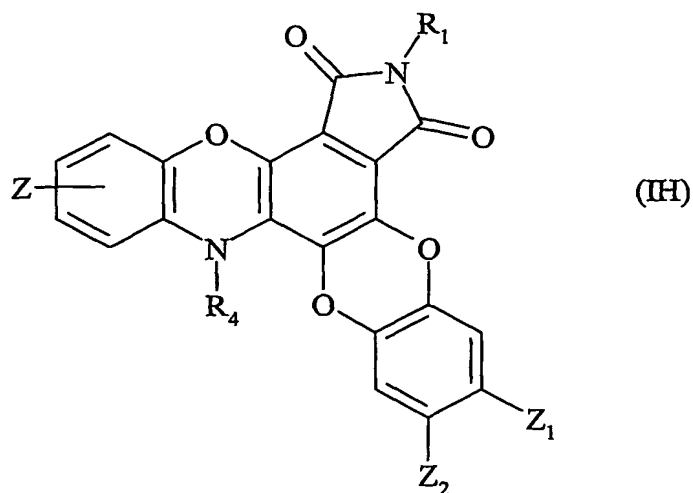
Selon une septième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IG) :



dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

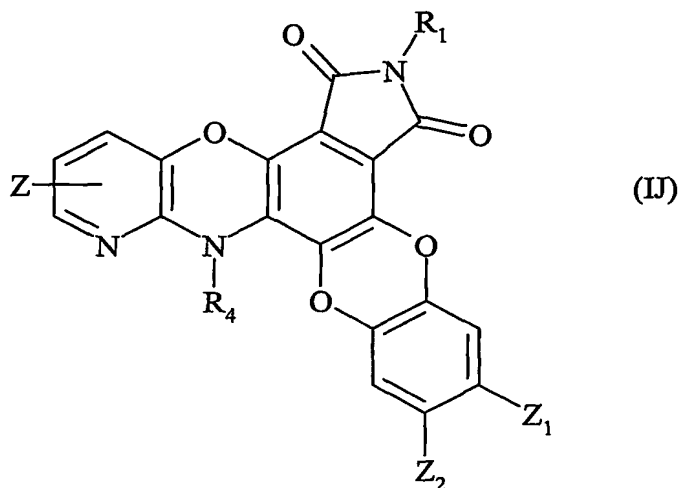
Selon une huitième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IH) :

8



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

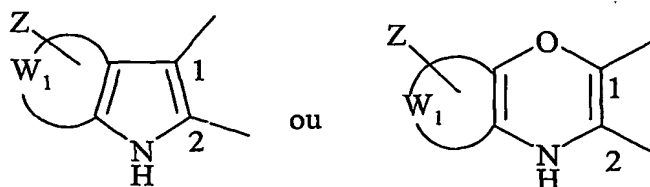
Selon une neuvième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IJ) :



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I).

D'une façon intéressante, le groupement Z préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène, halogène et le groupement hydroxy.

D'une façon avantageuse, le groupement A, avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, préférés selon l'invention sont les groupements de formule :



D'une façon particulièrement intéressante, le groupement R₃ préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

D'une façon particulièrement avantageuse, le groupement R₁ préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène, le groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi -NR₅R₆, dans lequel R₅ et R₆ sont tels que définis dans la formule (I).

D'une autre façon intéressante les groupements Z₁ et Z₂ préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène.

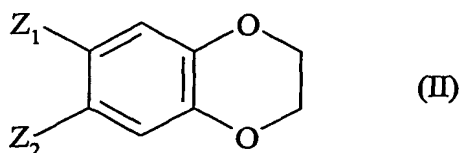
Les composés préférés selon l'invention sont le :

- 7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 11-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,

- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-6,8-dione.

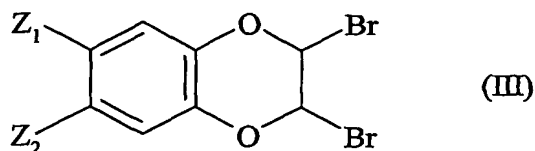
5 Les énantiomères, diastéréoisomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

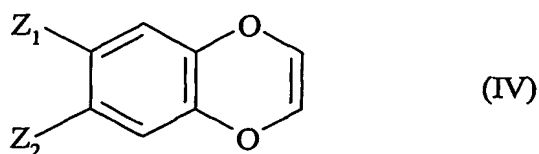


10

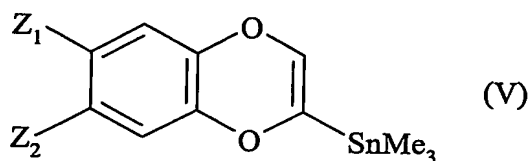
dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), composé de formule (II) que l'on fait réagir avec du N-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle pour conduire au composé de formule (III) :



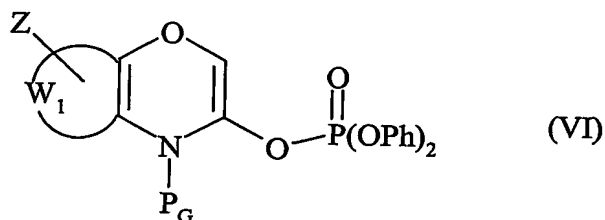
15 dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment, composé de formule (III) qui est mis à réagir avec de l'iodure de sodium pour conduire au composé de formule (IV) :



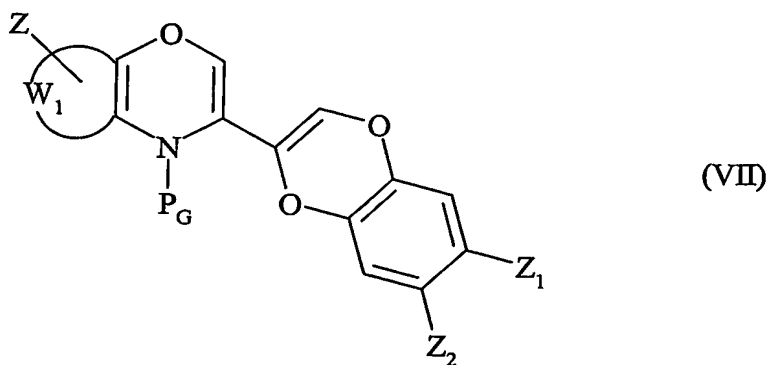
dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du n-butyllithium puis du chlorure de triméthylétain pour conduire au composé de formule (V) :



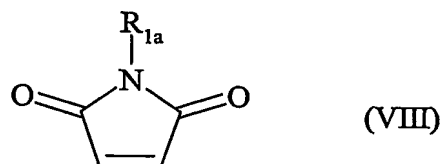
- 5 dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (V) qui est :
- soit traité, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0), par un composé de formule (VI) :



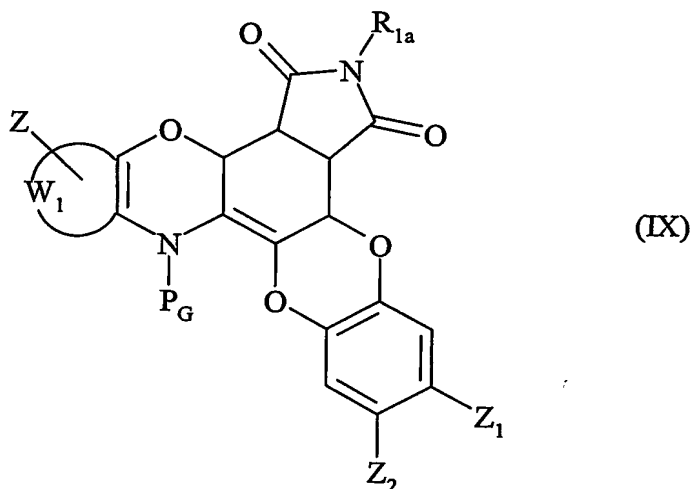
- 10 dans laquelle P_G représente un groupement protecteur des amines bien connu en synthèse organique et W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle P_G , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VII) qui est traité par un composé de formule (VIII) :

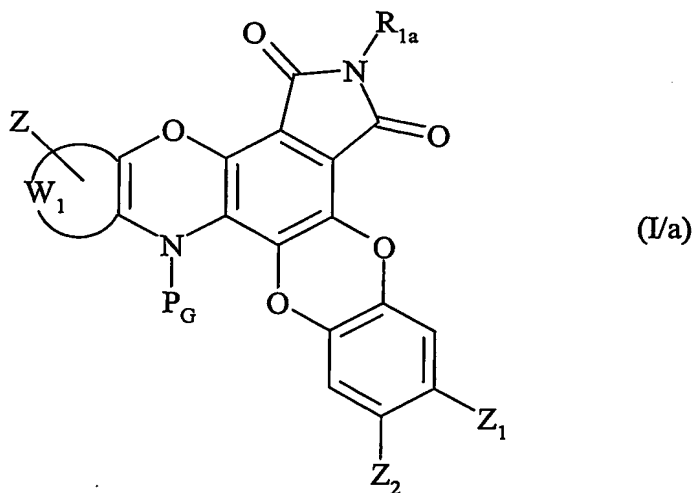


dans laquelle R_{1a} , représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, pour
conduire au composé de formule (IX) :

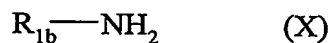


dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IX) qui est mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde
de benzoyle, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de
formule (I) :

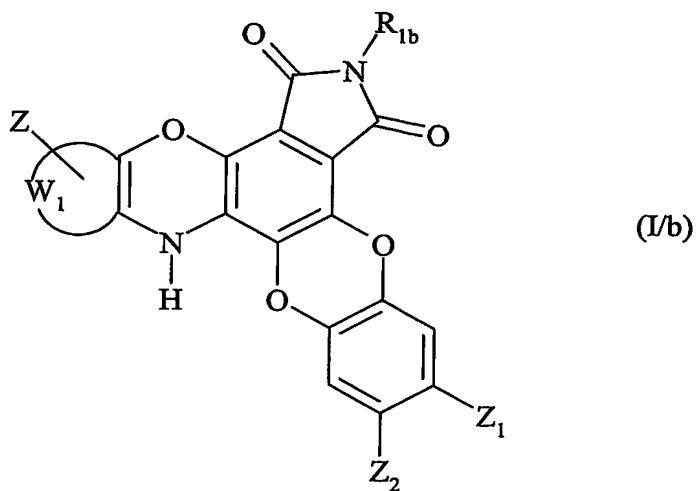
13



dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par un composé de formule (X) :

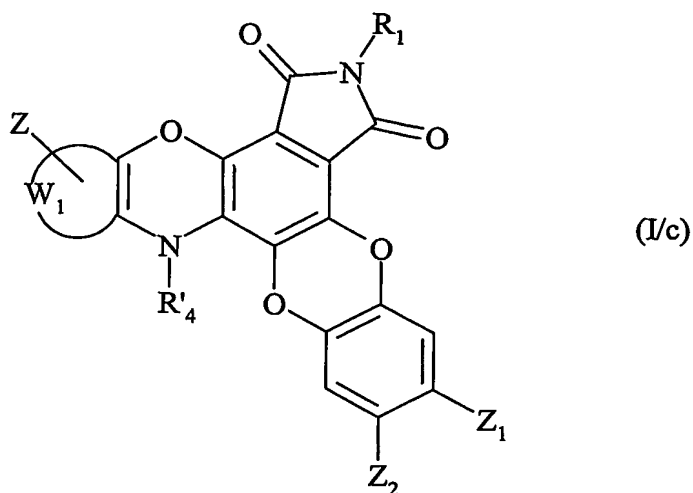


- 5 dans laquelle R_{1b} , différent de atome d'hydrogène et de groupement méthyle, a la même définition que R_1 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_{1b} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

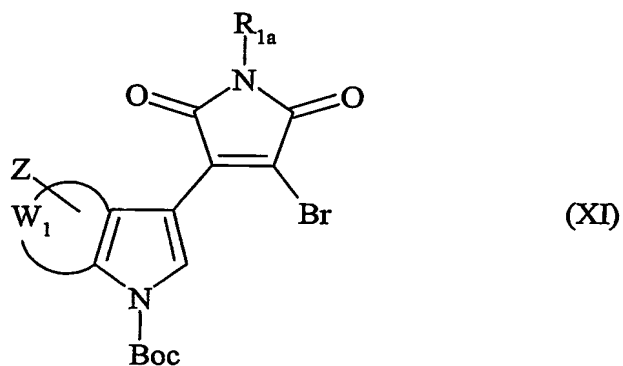
- 10 les composés des formules (I/a) et (I/b) forment les composés de formule (I/c) :



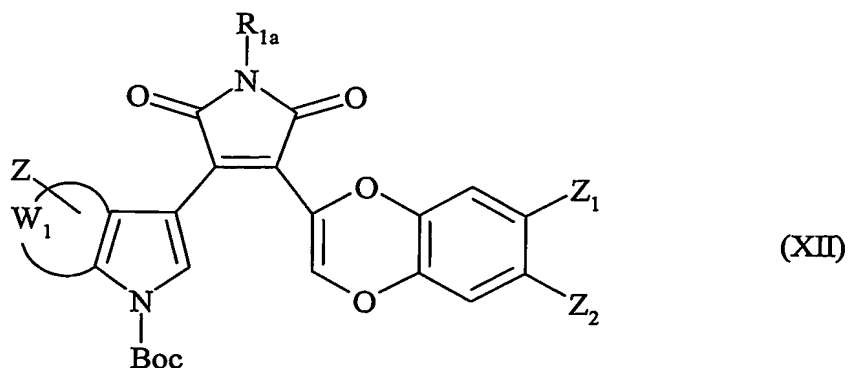
dans laquelle R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement P_G et R_1 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

- soit traité, en présence de chlorure de bistriphénylphosphinepalladium (II), par un composé de formule (XI) :

5

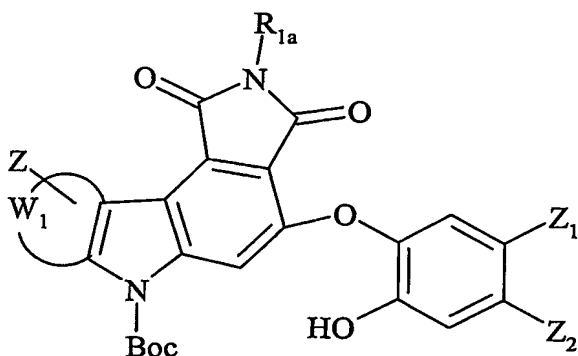


dans laquelle Boc représente un groupement tert-butoxycarbonyle et R_{1a} , W_1 et Z sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (XII) :

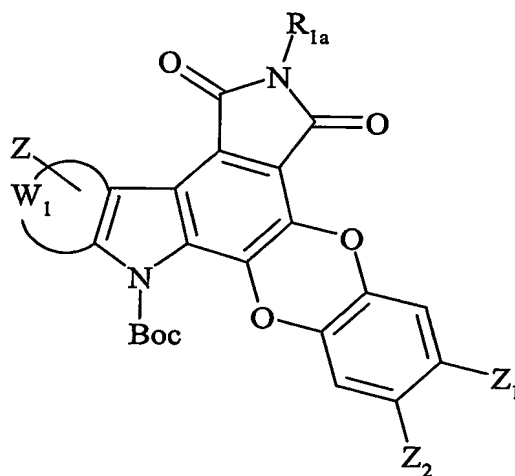


dans laquelle Boc, R_{1a} , Z, Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XII) qui est :

- ♦ soit irradié par une lampe UV, en présence d'iode, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire aux composés de formules (I/d) et (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



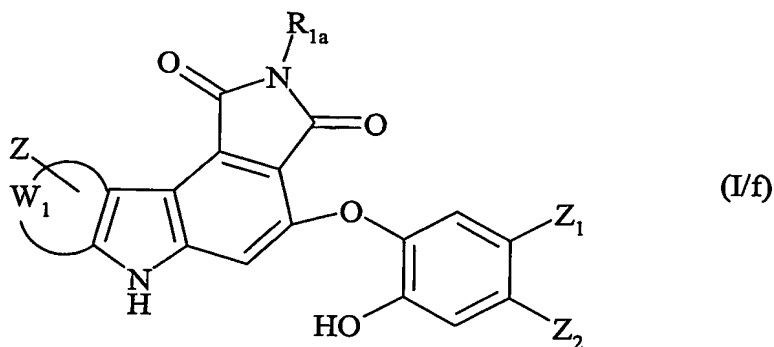
(I/d)



(I/e)

dans lesquelles Boc, R_{1a} , Z, Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/d) :

- ✧ dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

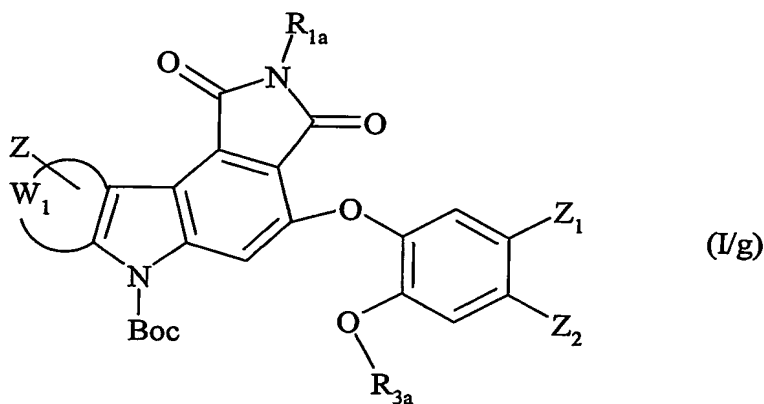


dans laquelle R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

✧ soit soumis éventuellement à l'action d'un composé de formule (XIII) :

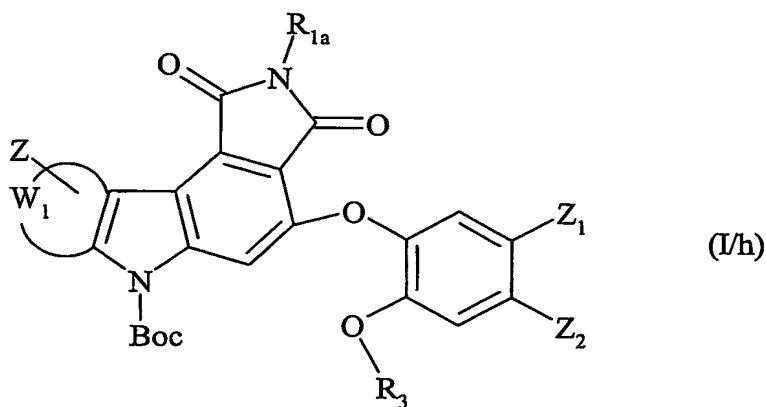


- 5 dans laquelle R_{3a} , différent de atome d'hydrogène, à la même définition que R_3 dans la formule (I) et G est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

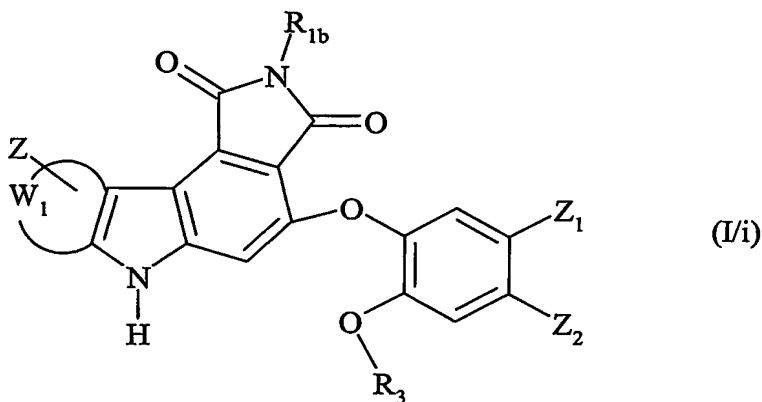


dans laquelle Boc, R_{1a} , R_{3a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

- 10 les composés de formule (I/d), (I/e) et (I/g) forment le composé de formule (I/h) :

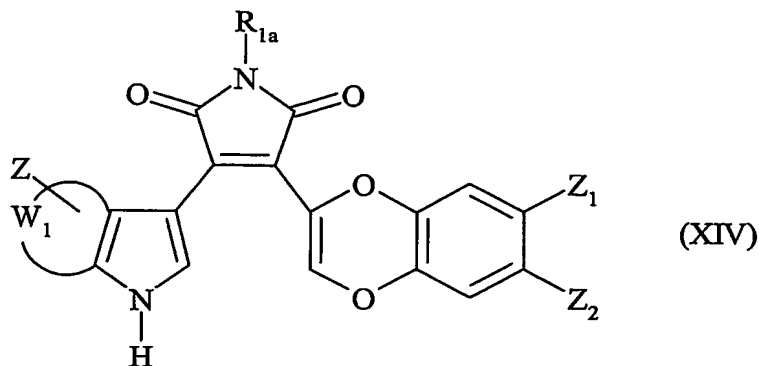


dans laquelle Boc, R_{1a}, R₃, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/h) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de
réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/i), cas
particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_{1b}, R₃, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,

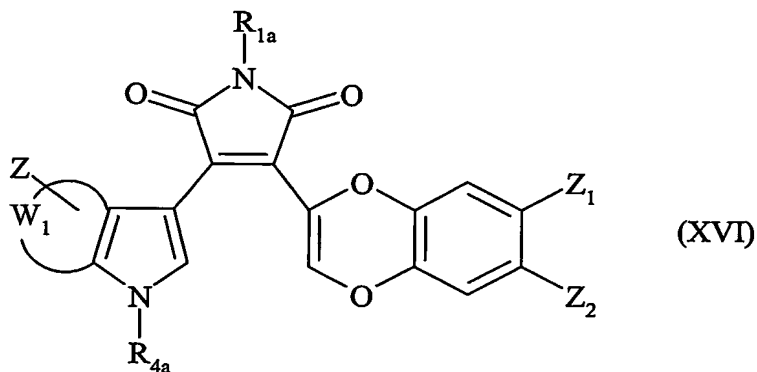
- ♦ soit soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (XIV) :



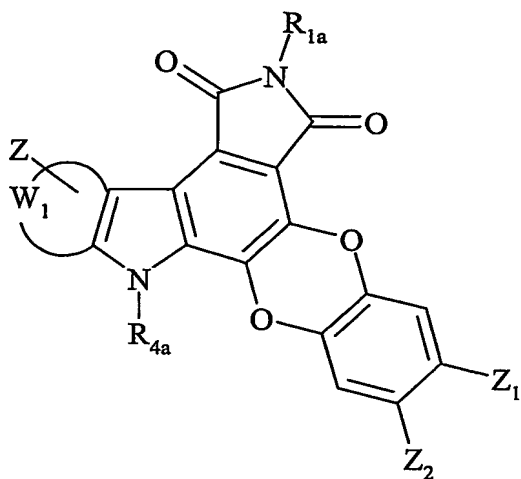
dans laquelle R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XIV) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :



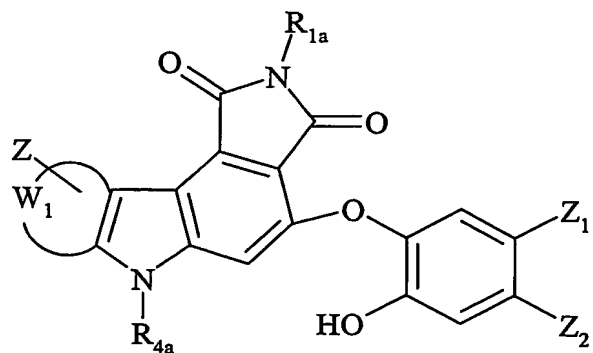
- 5 dans laquelle G représente un groupement partant et R_{4a} , différent de atome d'hydrogène, a la même définition que R_4 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XVI) :



- 10 dans laquelle R_{1a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XVI) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (XII) pour conduire aux composés de formules (I/j) et (I/k) cas particulier des composés de formule (I) :

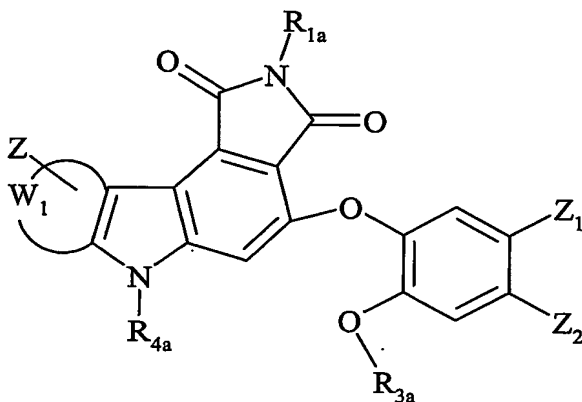


(I/j)



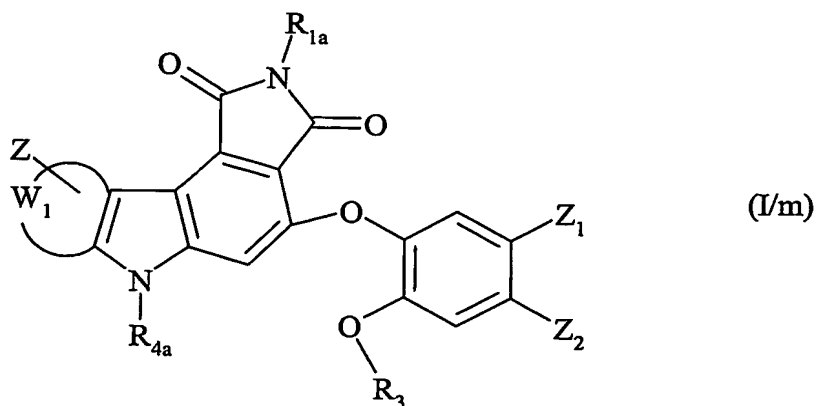
(I/k)

dans lesquelles R_{1a}, R_{4a}, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/k) qui est éventuellement soumis à l'action d'un composé de
formule (XIII) tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/l) :

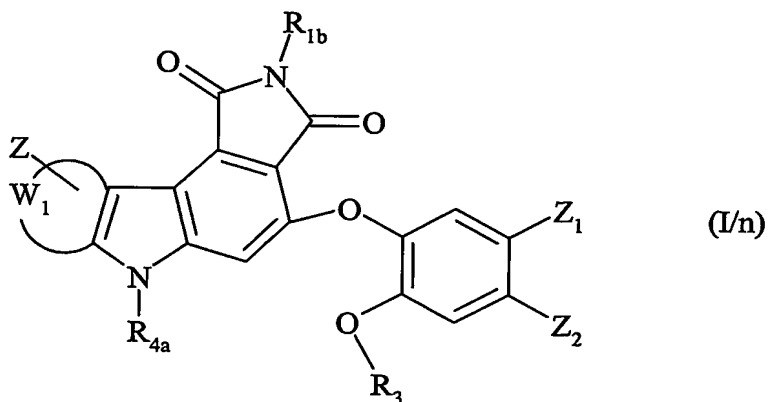


(I/l)

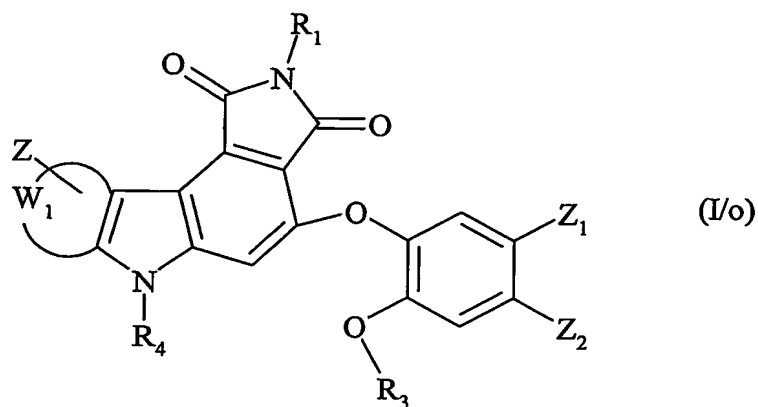
- 5 dans laquelle R_{1a}, R_{3a}, R_{4a}, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,
les composés de formule (I/j), (I/k) et (I/l) forment les composés de formule (I/m) :



dans laquelle R_{1a} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/m) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/h) pour conduire au composé de formule (I/n) :



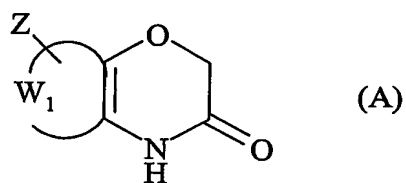
dans laquelle R_{1b} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/e), (I/h) et (I/i), (I/m) et (I/n) forment les composés de formule (I/o) :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

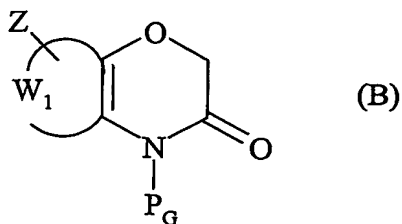
les composés de formule (I/a) à (I/o) forment l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs N-oxydes et, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (VI) peuvent avantageusement être obtenus à partir d'un composé de formule (A) :



dans laquelle Z et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (A) dont on protège la fonction amine avec un groupement protecteur P_G bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (B) :

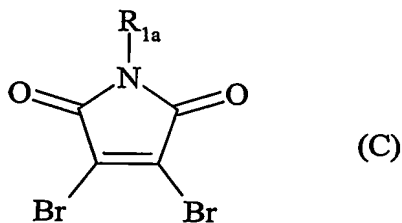
22



dans laquelle P_G représente un groupement tert-butoxycarbonyle ou phénoxycarbonyle et W_1 et Z sont tels que définis précédemment,

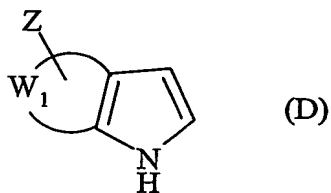
composé de formule (B) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphényle pour conduire au composé de formule (VI).

Les composés de formule (XI) peuvent avantageusement être obtenus à partir d'un composé de formule (C) :

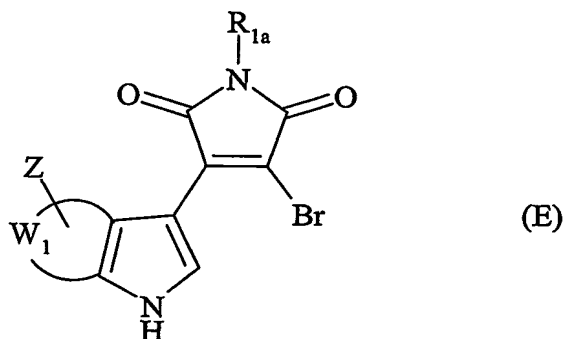


dans laquelle R_{1a} est tel que défini précédemment,

composé de formule (C) qui est traité, en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium, par un composé de formule (D) :



dans laquelle W_1 et Z sont tels que définis précédemment, pour conduire à un composé de formule (E) :



dans laquelle R_{1a} , Z et W_1 sont tels que définis précédemment, composé de formule (E), qui est mis à réagir avec du *di*-tert-butyl-dicarbonat en présence de 4-diméthylaminopyridine pour conduire au composé de formule (XI).

- 5 Les composés de formule (II), (VIII), (X), (XIV), (XVI), (A), (C) et (D) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique facilement accessibles à l'homme du métier.

10 Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont une excellente cytotoxicité *in vitro* non seulement sur des lignées leucémiques mais également sur des lignées de tumeurs solides ; ils ont également une action sur le cycle cellulaire et sont actifs *in vivo*, sur un modèle leucémique. Ces propriétés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

15 Parmi les types de cancer qui peuvent être traités par les composés de la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les adénocarcinomes et carcinomes, sarcomes, gliomes et leucémies

20 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), ses énantiomères, diastéréoisomères, N-oxydes ou un de leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptables, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 et 400 mg par jour, en une ou plusieurs administrations.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

PREPARATION A : Benzo[1,4]dioxine-2-yl(triméthyl)stannane

Stade A : 2,3-Dibromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine

Sous atmosphère inerte, 73,45 mmol de 1,4-benzodioxane, 150 ml de tétrachlorure de carbone, puis 163,32 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé et 88,1 μ mol de peroxyde de benzoyle sont mélangés. Le milieu réactionnel est porté à reflux à l'aide d'une lampe (60 W) pendant 6 heures. Le succinimide précipité est éliminé par filtration et le filtrat est concentré permettant d'isoler le produit attendu.

Stade B : Benzo[1,4]dioxine

73,45 mmol du composé obtenu au stade A précédent sont dissous dans 125 ml d'acétone, puis la solution est agitée pendant 2 heures à reflux, en présence d'iodure de sodium (359,9 mmol). Après évaporation du solvant, le résidu est mis en solution dans un mélange
5 eau/acétate d'éthyle (100 ml/200 ml). La phase organique est ensuite lavée par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 20%, puis la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5), permet d'obtenir le produit attendu.

10 IR(film NaCl) : $\nu_{(\text{C}=\text{C} \text{ éther d'énol})} = 1665 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(\text{C}=\text{C} \text{ Ar})} = 1590 \text{ cm}^{-1}$.

Stade C : Benzo[1,4]dioxine-2-yl(triméthyl)stannane

14,91 mmol de 1,4-benzodioxine sont dissous dans 18 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère anhydre, et la température de la solution est abaissée à -78°C . 23,86 mmol d'une solution 1,5M de n-butyllithium dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte au milieu
15 réactionnel qui est agité à -78°C pendant 2h15. 37,28 mmol de chlorure de triméthylétain en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 45 minutes, puis remonté à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse à 15% en fluorure de potassium, et agité pendant 45 minutes. Les sels d'étain précipités
20 sont éliminés par filtration, et la phase aqueuse extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et concentrées. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5), permet d'obtenir le produit attendu.

IR(film NaCl) : $\nu_{(\text{C}=\text{C} \text{ éther d'énol})} = 1639 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{(\text{C}=\text{C} \text{ Ar})} = 1592 \text{ cm}^{-1}$.

PREPARATION B : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-yl(tributyl)stannane**Stade A : 2,3-Dihydronaphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle**

Sous atmosphère inerte, 47,03 mmol de carbonate de potassium sec sont additionnés à une solution de 62,43 mmol de 2,3 dihydroxynaphtalène dans 150 ml d'acétone anhydre. Le milieu réactionnel est porté à reflux, après addition de 17,2 mmol de 2,3-dibromopropanoate d'éthyle. 15 minutes plus tard, 47,03 mmol de carbonate de potassium sec, ainsi que 17,2 mmol de 2,3-dibromopropanoate d'éthyle sont à nouveau ajoutés au milieu réactionnel. Cette opération est encore répétée 2 fois, toutes les 15 minutes. Le reflux est maintenu pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré, et le résidu lavé avec de l'acétone. Le filtrat est concentré, puis repris avec de l'acétate d'éthyle, et lavé avec 100 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium filtrées, et évaporées sous pression réduite. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'isoler le produit attendu.

IR(film NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1759 cm^{-1} .

Spectre de masse : 259 $[M + 1]^+$.

Stade B : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, une solution de 25,94 mmol du composé obtenu au stade A précédent dans 120 ml de tétrachlorure de carbone, est portée à reflux à l'aide d'une lampe (60 W), en présence de 57,03 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé, et d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. L'agitation est maintenue à reflux pendant 2h30. Après refroidissement, le succinimide libéré est filtré, et le filtrat est concentré à sec sous vide. L'ester dibromé obtenu, est dissous dans 100 ml d'acétone, puis 129,62 mmol d'iodure de sodium sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 4 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans un mélange eau/acétate d'éthyle, et lavé avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium 1M. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, et évaporée. Une purification par

chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 98°C.

IR(KBR) : $\nu_{C=O} = 1724 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=C} = 1682 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 257 $[M + 1]^+$.

Stade C : Acide naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-carboxylique

10 Une solution de 24,58 mmol du composé obtenu au stade B précédent dans 25 ml de méthanol, est portée à reflux pendant une heure, en présence de 20 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium 1M. Après refroidissement, et évaporation du méthanol, le mélange réactionnel est acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M, jusqu'à obtention d'un pH = 1. Le précipité formé est filtré, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 360°C.

IR(KBR) : $\nu_{C=O} = 1678 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=C} = 1661 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3450 \text{ cm}^{-1}$.

15 Spectre de masse : 229 $[M + 1]^+$.

Stade D : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine

20 Une solution de 0,66 mmol du composé obtenu au stade C précédent dans 1 ml de quinoléine, est portée à 220°C pendant 3 heures, en présence d'une quantité catalytique de poudre de cuivre. Après refroidissement, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, et lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium filtrée, et concentrée. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 96-98°C.

IR(KBR) : $\nu_{C=C} = 1665 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C-O} = 1296 \text{ cm}^{-1}$.

Stade E : Naphto[2,3-b][1,4]dioxine-2-yl(tributyl)stannane

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de la préparation A à partir du composé du stade D précédent et du chlorure de tributylétain.

IR(film NaCl) : $\nu_{C-O} = 1166, 1247 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 473 $[M + 1]^+$.

PREPARATION C : 3-[(Diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

Stade A : 2,3-Dihydro-4H-1,4-benzoxazine-3-one-4-carboxylate de phényle

10 Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol de 2H-1,4-benzoxazine-3-one dans 50 ml de tétrahydrofurane est refroidie à -78°C . A cette température, 11 mmol d'une solution de *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes de temps de contact à -78°C , 11 mmol de chloroformiate de phényle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase
15 organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

IR(film NaCl) : $\nu_{C=O} = 1739, 1796 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 270 (M + 1).

20 **Stade B : 3-[(Diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle**

Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol du produit obtenu au stade A précédent dans 50 ml de THF anhydre est refroidie à -78°C . A cette température 12 mmol de LDA 2M (dans une solution heptane /THF) sont ajoutés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation 12 mmol de chlorophosphate de diphenyle sont ajoutés goutte à goutte au
25 mélange réactionnel qui est maintenue pendant 2 heures supplémentaires à -78°C .

Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

- 5 IR(film NaCl) : $\nu_{\text{C=O}} = 1748 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P=O}} = 1315 \text{ cm}^{-1}$.
Spectre de masse : 502 (M + 1).

**PREPARATION D : 3-[(Diphénoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4H-pyrido
[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle**

Stade A : 2,3-Dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation C en utilisant le chloroformiate de phényle comme substrat.

Point de fusion : 97°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1717 \text{ cm}^{-1}$; 1803 cm^{-1} .

Spectre de masse : m/z 271 (M + 1).

- 15 **Stade B : 3-[(Diphénoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-
carboxylate de phényle**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation C à partir du composé du stade précédent.

Point de fusion : 82°C.

- 20 IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1749 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P=O}} = 1294 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : m/z 503 (M + 1).

PREPARATION E : 3-Bromo-4-(1H-1-carboxylate de tert-butyle-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Stade A : 3-Bromo-4-(1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

11,16 mmol d'indole sont mis en solution dans 29 ml de tétrahydrofurane anhydre sous
5 atmosphère inerte. La température du milieu réactionnel est abaissée à -15°C , puis 17,85
mmol d'une solution 1M de bis(triméthylsilyl)lithium dans de l'hexane sont additionnées
goutte à goutte. Après agitation à -15°C pendant 1h10, 7,44 mmol de 2,3-dibromo-N-
méthylmaléimide en solution dans 8 ml de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutées au
milieu réactionnel, qui est ensuite agité pendant 20 minutes à -15°C , et 15 minutes de –
10 15°C à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec quelques ml
d'une solution aqueuse 0,3N d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH d'environ 7. Puis
quelques ml d'acétate d'éthyle sont additionnés, et la phase aqueuse est extraite quatre fois
avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution
aqueuse saturée de chlorure de sodium puis évaporées. Le résidu est lavé, filtré et rincé
15 avec du méthanol permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 167°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1715, 1767 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3304 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 305 $[\text{M} + 1]^+$.

**Stade B : 3-Bromo-4-(1H-1-carboxylate de tert-butyle-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-
2,5-dione**

8,19 mmol du composé obtenu au stade A précédent sont mis en solution à 0°C dans 37,5
ml de tétrahydrofurane anhydre, en présence de 28,68 mmol de di-tert-butyl dicarbonate, et
de 614,5 μmol de 4-diméthylaminopyridine. Le milieu réactionnel est ramené à
température ambiante, et agité pendant 2h30. Après évaporation du solvant, le résidu
25 obtenu est repris dans du méthanol, filtré, rincé avec du méthanol, puis séché sous vide,
permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 142°C .

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1762 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 405 $[M + 1]^+$.

PREPARATION F : 3-Bromo-4-(1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

- 5 15,69 mmol d'indole sont mis en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère inerte. 15,69 mmol d'une solution de 3M de bromure d'éthylmagnésium dans de l'éther diéthylique sont additionnées, et le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 1h30. Une fois refroidi, ce mélange est additionné goutte à goutte à une solution de 3,92 mmol 2,3-dibromomaléimide dans 6 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 20 ml d'une solution aqueuse 0,3N d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 8,5, et quelques ml d'acétate d'éthyle sont additionnés. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis évaporées à sec sous vide. Le résidu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, permettant d'isoler le produit attendu.
- 10
- 15

Point de fusion : > 300°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1772 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3343, 3699 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 291 $[M + 1]^+$.

20 **PREPARATION G : 3-Bromo-4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 5-fluoroindole.

Point de fusion : > 300°C.

25 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1705 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3358 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 323 $[M + 1]^+$.

PREPARATION H : 3-Bromo-4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 6-fluoroindole.

5 Point de fusion : 201°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1767 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3312 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 323 $[M + 1]^+$.

PREPARATION I : 3-Bromo-4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 5-fluoroindole.

Point de fusion : 219°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1723, 1769 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3358 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 309,5 $[M + 1]^+$.

PREPARATION J : 3-Bromo-4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 6-fluoroindole.

Point de fusion : 199°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1723, 1778 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3329 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 309 $[M + 1]^+$.

PREPARATION K : 5-(Benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[5-(Benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 5-benzyloxyindole.

Point de fusion : 150°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1698 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3315 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 411 $[M + 1]^+$.

Stade B : 5-(Benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion : 155°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1709, 1738, 1773 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 511 $[M + 1]^+$.

PREPARATION L : 6-(Benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[6-(Benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec du 6-benzyloxyindole.

Point de fusion : 138°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1705, 1762 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3314 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 411 $[M + 1]^+$.

Stade B : 6-(Benzyloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

5 **Point de fusion** : 158°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1715, 1737, 1745 cm^{-1} .

Spectre de masse : 511 $[M + 1]^+$.

10 **PREPARATION M** : 5-(Benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[5-(Benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 5-benzyloxyindole.

Point de fusion : 154°C (décomposition).

15 **IR(KBr)** : $\nu_{C=O}$ = 1697 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3333 cm^{-1} .

Spectre de masse : 397 $[M + 1]^+$.

Stade B : 5-(Benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion : 134°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1743, 1768, 1801 cm^{-1} .

Spectre de masse : 495 $[M - \text{Boc}]^+$.

PREPARATION N : 6-(Benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[6-(Benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1H-pyrrole-2,5-dione

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F avec du 6-benzyloxyindole.

Point de fusion : 166°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697, 1762 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3353 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 397 $[M + 1]^+$.

- 10 **Stade B :** 6-(Benzyloxy)-3-[4-bromo-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion : 120°C.

- 15 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1719, 1744, 1764, 1807 \text{ cm}^{-1}$.

PREPARATION O : 7-(Benzyldioxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 1-(Benzyldioxy)-2-nitrobenzène

- 20 A une solution d'ortho-nitrophénol sec (79 mmol) dans 200 ml d'acétone, sont additionnées 127 mmol de carbonate de potassium, ainsi que 79 mmol de bromure de diphenylméthane. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6 heures, puis est abaissé à température

ambiante et agité encore une nuit. Le milieu réactionnel est filtré et rincé à l'acétone. Le filtrat est évaporé, puis repris avec de l'éther diéthylique et hydrolysé. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique, puis la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est repris avec de l'éther de pétrole, filtré, rincé avec de l'éther de pétrole, puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 98°C.

Spectre de masse : 323 $[M + NH_4^+]^+$.

Stade B : 7-(Benzhydryloxy)-1H-indole

11,95 mmol du composé obtenu au stade A précédent sont dissous, sous atmosphère inerte, dans 80 ml de tétrahydrofurane anhydre. La température du milieu réactionnel est alors abaissée à -40°C, puis, 41,84 mmol d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium dans le tétrahydrofurane sont additionnés goutte à goutte, à la solution, qui est ensuite agitée pendant 2h50, de -40°C, à 0°C. Le mélange réactionnel est hydrolysé à 0°C, avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées, et évaporées. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 114°C (décomposition).

IR(KBR) : $\nu_{NH} = 3425 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 300 $[M + 1]^+$.

Stade C : 3-[7-(Benzhydryloxy)-1H-indol-3-yl]-4-bromo-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de la préparation E avec des composés du stade B précédent.

Point de fusion : 205°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1699, 1763 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3345 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 487 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade D : 7-(Benzyldryloxy)-3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation E à partir du composé du stade C précédent.

Point de fusion : 148°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1709, 1759 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 587 $[\text{M} + 1]^+$.

- 10 **EXEMPLE 1 :** 7-Méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo [3,4-c]phénoxazine-15(6H)carboxylate de phényle

Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de phényle

- 15 Sous atmosphère inerte, un mélange de 1 mmol du composé de la préparation C, 2 mmol du composé de la préparation A, 3 mmol de chlorure de lithium et 5% de tétrakis (triphenylphosphine)palladium (0) dans 5 ml de tétrahydrofurane est chauffé à reflux. Après refroidissement et concentration, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), permet d'isoler le produit attendu.

- 20 Point de fusion : 75°C (gomme).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1739 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 386 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade B : 7-Méthyl-6,8-dioxo-5b,6,7,8,8a,8b-hexahydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-15(5aH)-carboxylate de phényle

Dans un système clos, 1 mmol du composé obtenu au stade A précédent et 3 mmol de N-méthylmaléimide sont agités à 95°C pendant 2 heures en présence de quelques gouttes de toluène. Une purification par chromatographie su gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 3/7), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : > 250°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1709, 1769 cm^{-1} .

Spectre de masse : 497 $[M + 1]^+$.

Stade C : 7-Méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-15(6H)-carboxylate de phényle

Sous atmosphère inerte, 1 mmol du composé obtenu au stade B précédent et 3 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé sont chauffés dans du tétrachlorure de carbone distillé à reflux pendant 7 minutes à l'aide d'une lampe (60 W) en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Après refroidissement, la solution est filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 1/1), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 130°C (gomme).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1714, 1745 cm^{-1} .

Spectre de masse : 493 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 2 : 7-[2-(Diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-6,8(7H,15H)-dione

Sous atmosphère inerte, 0,1 mmol du composé de l'exemple 1 dans 2 ml de N,N-diméthyléthylène diamine sont chauffés à 100°C pendant 6 heures. Après refroidissement,

la solution est concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 8/2), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 150°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1751 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3423 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 430 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 3 : 7-Méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido
[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-15(6H)-carboxylate de
phényle

10 Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate
de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 1 à partir du composé de la préparation D.

Point de fusion : 142°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1741 \text{ cm}^{-1}$.

15 Spectre de masse : 387 $[M + 1]^+$.

Stade B : 7-Méthyl-6,8-dioxo-5b,6,7,8,8a,8b-hexahydro[1,4]benzodioxino[2,3-e]
pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-15(5aH)-carboxylate de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 1 à partir du composé au stade A précédent.

20 Point de fusion : 245°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1709, 1769 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 498 $[M + 1]^+$.

Stade C : 7-Méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido
[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-15(6H)-carboxylate de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

5 **Point de fusion** : > 250°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1711, 1760 cm^{-1} .

Spectre de masse : 494 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 4 : 7-[2-(Diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido
[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-6,8(7H,15H)-dione

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 3.

Point de fusion : 150°C (dégradation).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1703, 1759 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3433 cm^{-1} .

Spectre de masse : 431 $[M + 1]^+$.

15 **EXEMPLE 5 :** 7-Méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo
[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-
1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

20 A une solution de 592,23 μmol du composé de la préparation A dans 10 ml de 1,4-dioxane sont additionnés, 493,52 μmol du composé de la préparation E, 49,35 μmol d'iodure de cuivre, et 49,35 μmol de tétrakistriphénylphosphine de palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C, sous atmosphère inerte, pendant 3h35. La solution est ensuite filtrée pour éliminer les restes de palladium, et le filtrat est évaporé. Une purification par

chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle/triéthylamine : 8/1, 9/0,1), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 140°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1704, 1740 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 459 $[M + 1]^+$.

Stade B : 7-Méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

218,1 μmol du composé obtenu au stade A précédent et 5,91 mmol d'iode bisublimé, sont mis en solution dans 500 ml de toluène, à l'intérieur de la cuve de l'appareil à irradier.
10 Après 30 minutes d'irradiation, sous agitation, le milieu réactionnel est refroidi, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. Un lavage avec 80 ml d'une solution aqueuse à 20 % de thiosulfate de sodium est effectué, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées sous vide. Un résidu mi-huileux, mi-solide marron est
15 recueilli. De la même manière, et avec les mêmes quantités, la procédure est répétée encore cinq fois. Les bruts réactionnels des six essais sont réunis. Un lavage avec de l'acétate d'éthyle est effectué sur les six bruts réactionnels, qui sont ensuite filtrés. Le filtrat est évaporé, puis repris dans du méthanol, filtré, rincé avec du méthanol, puis séché sous vide permettant d'isoler le produit attendu.

20 Point de fusion : 189°C (décomposition).

Spectre de masse : 457 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 6 : 7-Méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8
(7H,13H)-dione

Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4-(1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

331,54 μmol du composé du stade A de l'exemple 5 sont mis en solution dans 9 ml d'acide formique. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte et à température ambiante pendant 3h30. Le solvant est éliminé sous pression réduite, puis le résidu est lavé, filtré, et rincé avec du méthanol, puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 219°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1697 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 359,5 $[\text{M} + 1]^+$.

Stade B : 7-Méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Dans un réacteur à irradiation 418,5 μmol du composé obtenu au stade A précédent sont mis en solution dans 50 ml de toluène, puis 5,91 mmol d'iode bisublimé sont introduits dans le milieu réactionnel. L'irradiation est réalisée à 500 W pendant 1h10. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec 80 ml d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 20 %, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées. Le résidu solide obtenu, est lavé dans un premier temps avec de l'éther diéthylique, puis filtré. Dans un second temps, il est lavé avec de l'acétate d'éthyle, puis du tétrahydrofurane, et filtré. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : > 355°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1692, 1703 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3343 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 357 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 7 : 7-[2-(Diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

238,5 µmol du composé de l'exemple 6 sont mis en solution dans 4 ml de *N,N*-diméthyléthylènediamine. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 16 heures, puis il est refroidi, et concentré. Le résidu obtenu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 298°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1703, 1753 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3441 cm^{-1} .

Spectre de masse : 414 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 8 : 7,13-Diméthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione

69,76 µmol du composé obtenu au stade A de l'exemple 6, 111,62 µmol de soude, 7,46 µmol de chlorure de benzyltriéthylammonium, et 418,58 mmol d'iodure de méthyle, sont mis en solution dans 0,5 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h45, puis le solvant est éliminé sous vide. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3 à acétate d'éthyle), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 204°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1697 cm^{-1} .

Spectre de masse : 373 $[M + 1]^+$.

Stade B : 7,13-Diméthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8
(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 5 à partir des composés obtenus au stade A précédent.

5 **EXEMPLE 9 :** 13-Ethyl-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4-(1-éthyl-1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 8 à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 6 en remplaçant l'iodure de méthyle par de l'iodure d'éthyle.

Stade B : 13-Ethyl-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)dione

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

EXEMPLE 10 : Naphto[2',3':5,6][1,4]dioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7
(6H,16H)-dione

Stade A : 3-(1H-Indol-3-yl)-4-naphto[2,3-b][1,4]dioxin-2-yl-1H-pyrrole-2,5-dione

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir des composés des préparations B et F.

Point de fusion : 261°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1759 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3171, 3398 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 395 $[M + 1]^+$.

Stade B : *Naphto[2',3':5,6][1,4]dioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7
(6H,16H)-dione*

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade précédent.

EXEMPLE 11 : 10-Fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Stade A : *3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-
2,5-dione*

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation G.

Point de fusion : 229°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1698 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3380 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 377 $[M + 1]^+$.

15 **Stade B** : *10-Fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-
6,8(7H,13H)-dione*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : $> 355^\circ\text{C}$.

20 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1699, 1753 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3339 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 375 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 12 : 7-[2-(Diméthylamino)éthyl]-10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 11.

5 Point de fusion : 337°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1755 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3447 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 432 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 13 : 11-Fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

10 Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation H.

Point de fusion : 214°C.

15 IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1693 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3322 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 377 $[M + 1]^+$.

Stade B : 11-Fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : $> 360^\circ\text{C}$.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697, 1752 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3349 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 375 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 14 : 7-[2-(Diméthylamino)éthyl]-11-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 13.

5 Point de fusion : 301°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1703, 1752 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3439 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 432 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 15 : 10-Fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

10 Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation I.

Point de fusion : 241°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1693 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3177, 3335 \text{ cm}^{-1}$.

15 Spectre de masse : 363 $[M + 1]^+$.

Stade B : 10-Fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

20 Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1707 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3258, 3379 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 361 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 16 : 11-Fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8
(7H,13H)-dione

Stade A : 3-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation J.

Point de fusion : 203°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697, 1762 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3179, 3344 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 363 $[M + 1]^+$.

10 **Stade B :** 11-Fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-
dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : $> 360^\circ\text{C}$.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3190, 3455 \text{ cm}^{-1}$.

15 Spectre de masse : 361 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 17 : 10-(Benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino
[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-
5-(benzyloxy)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation K.

Point de fusion : 93°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1703, 1706, 1737, 1741 cm^{-1} .

Spectre de masse : 565,5 $[M + 1]^+$.

Stade B : 10-(Benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino
[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

177,1 μmol du composé obtenu au stade A précédent, et 5,91 mmol d'iode bisublimé, sont mis en solution dans 500 ml de toluène, à l'intérieur de la cuve de l'appareil à irradier. Après 40 minutes d'irradiation à 500 W, sous agitation, le milieu réactionnel est refroidi, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. Un lavage avec 80 ml d'une solution aqueuse à 20% de thiosulfate de sodium est effectué, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées sous vide. De la même manière, et dans les mêmes quantités, la procédure est répétée encore deux fois. Les bruts réactionnels des trois essais sont réunis, et le solide marron obtenu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 302°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1705, 1731, 1760 cm^{-1} .

Spectre de masse : 463 $[M\text{-Boc} + 1]^+$.

EXEMPLE 18 : 10-Hydroxy-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]
carbazole-6,8(7H,13H)-dione

44,4 μmol du composé de l'exemple 17 sont dissous, sous atmosphère inerte, dans 3,5 ml de dichlorométhane anhydre. Une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane (89 μmol) est ensuite additionnée à la solution refroidie à 0°C, goutte à goutte, et sous une vive agitation. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 minutes, puis 1h15 en, le laissant revenir à température ambiante. Après hydrolyse avec de l'eau distillée, le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle, et la phase aqueuse extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, et

éaporées à sec. Le résidu obtenu est lavé, filtré, et rincé avec du méthanol, puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : > 350°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1691, 1749 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH,NH} = 3345 \text{ cm}^{-1}$.

5 Spectre de masse : 373 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 19 : 10-(Benzyloxy)-7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 17.

10 Point de fusion : 254°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1701, 1751 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3433 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 520,5 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 20 : 7-[2-(Diméthylamino)éthyl]-10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 19.

Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1697 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH,NH} = 3447 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 430 $[M + 1]^+$.

20 **EXEMPLE 21 :** 11-(Benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6*H*)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-6-(benzyloxy)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation L.

5 **Point de fusion** : 88°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1703, 1737 cm^{-1} .

Spectre de masse : 565 $[M + 1]^+$.

Stade B : 11-(Benzyloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 17 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 204°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1703, 1747 cm^{-1} .

Spectre de masse : 463 $[M\text{-Boc} + 1]^+$.

15 **EXEMPLE 22** : 11-Hydroxy-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 21.

Point de fusion : 360°C.

20 **IR(KBr)** : $\nu_{C=O}$ = 1684, 1696, 1737 cm^{-1} ; $\nu_{OH,NH}$ = 3317, 3442 cm^{-1} .

Spectre de masse : 373 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 23 : 11-(Benzyloxy)-7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7 à partir du composé de l'exemple 21.

5 Point de fusion : 262°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1701, 1750 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3432 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 520,5 [M + 1]⁺.

EXEMPLE 24 : 7-[2-(Diméthylamino)éthyl]-11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7*H*,13*H*)-dione

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 23.

Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1686 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{OH,NH}} = 3405 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 430 [M + 1]⁺.

15 **EXEMPLE 25 :** 10-(Benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6*H*)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-5-(benzyloxy)-1*H*-indole-1-carboxylate de tert-butyle

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation M.

Point de fusion : 76°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1741, 1763, 1797 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 551,5 [M-Boc + 1]⁺.

Stade B : 10-(Benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

5 **Point de fusion :** > 304°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1719, 1731 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3198 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 549,5 [M + 1]⁺.

EXEMPLE 26 : 10-Hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8 (7H,13H)-dione

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 8 à partir du composé de l'exemple 25.

Point de fusion : > 360°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1712, 1750 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH,OH} = 3061, 3218, 3442 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 359 [M + 1]⁺.

15 **EXEMPLE 27 :** 11-(Benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 3-[4-(1,4-Benzodioxin-2-yl)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-6-(benzyloxy)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation N.

Point de fusion : 81°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O} = 1716, 1739, 1762 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 551,5 [M-Boc + 1]⁺.

Stade B : *11-(Benzyloxy)-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 6 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 199°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1731, 1761 cm⁻¹ ; ν_{NH} = 3384 cm⁻¹.

Spectre de masse : 549,5 [M + 1]⁺.

EXEMPLE 28 : *11-Hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8(7H,13H)-dione*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 8 à partir du composé de l'exemple 27.

Point de fusion : > 340°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1711, 1745 cm⁻¹ ; $\nu_{OH,NH}$ = 3054, 3197, 3427 cm⁻¹.

Spectre de masse : 359 [M + 1]⁺.

EXEMPLE 29 : *6-Méthyl-5,7-dioxo-6,7-dihydronaphtho[2',3':5,6][1,4]dioxino[2,3-a] pyrrolo[3,4-c]carbazole-16(5H)-carboxylate de tert-butyle*

Stade A : *3-(1-Méthyl-4-naphtho[2,3-b][1,4]dioxin-2-yl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation B.

Point de fusion : 158°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1702, 1736 cm^{-1} .

Spectre de masse : 409 $[\text{M-Boc} + 1]^+$.

Stade B : *6-Méthyl-5,7-dioxo-6,7-dihydronaphtho[2',3':5,6][1,4]dioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-16(5H)-carboxylate de tert-butyle*

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 5 à partir du composé obtenu au stade A précédent.

EXEMPLE 30 : *8-(Benzyloxy)-4-(2-hydroxyphénoxy)-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1H)-carboxylate de tert-butyle*

- 10 Le produit attendu est obtenu lors de la purification du composé du stade B de l'exemple 27.

Point de fusion : 198°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1725, 1757 cm^{-1} ; $\nu_{OH,NH}$ = 3277 cm^{-1} .

Spectre de masse : 551,5 $[\text{M} + 1]^+$.

- 15 **EXEMPLE 31** : *9-(Benzyloxy)-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1H)-carboxylate de tert-butyle*

- 20 Dans un réacteur à irradiation, 177,1 μmol du composé obtenu au stade A de l'exemple 17 sont mis en solution dans 500 ml de toluène, puis 5,91 mmol d'iode bisublimé sont introduits dans le milieu réactionnel. L'irradiation est réalisée à 500 W pendant 40 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec 80 ml d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 20 %, jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, et directement concentrées à sec sous vide. De la même manière, et dans les mêmes quantités, la réaction est encore exécutée trois autres fois. Les bruts réactionnels des quatre essais sont réunis. Le résidu obtenu est lavé, filtré et rincé avec du

méthanol puis évaporé. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 4/6), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 170°C.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1700, 1727, 1759 cm^{-1} ; ν_{OH} = 3425 cm^{-1} .

5 Spectre de masse : 565,0 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 32 : 9-Hydroxy-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3(2H,6H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 31.

10 Point de fusion : 277°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1698, 1757 cm^{-1} ; $\nu_{\text{OH,NH}}$ = 3366 cm^{-1} .

Spectre de masse : 375 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 33 : 4-(2-Hydroxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1H)-carboxylate de tert-butyle

15 A une solution de 740,2 μmol du composé de la préparation A dans 12,5 ml de 1,4-dioxane sont additionnés, 616,9 μmol du composé de la préparation E, 61,7 μmol d'iodure de cuivre, et 61,7 μmol de tétrakis triphénylphosphine de palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C, sous atmosphère inerte, pendant 21 heures. La solution est ensuite filtrée pour éliminer les restes de palladium, et le filtrat est évaporé à sec. Une purification par
20 chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 182°C (décomposition).

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1697, 1730, 1757 cm^{-1} ; ν_{OH} = 3432 cm^{-1} .

Spectre de masse : 459 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 34 : 4-(2-Méthoxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo
[3,4-c]carbazole-6(1*H*)-carboxylate de tert-butyle

A une solution de 152,68 μmol du composé de l'exemple 33 dans 5 ml d'acétone, sont additionnés 458,05 μmol de carbonate de potassium sec, et 763,41 μmol d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux et agité pendant 2h25. Le solvant est ensuite éliminé sous vide, et le résidu recueilli est lavé, filtré, et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : $> 333^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1705, 1724 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 473,5 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 35 : 4-(2-Méthoxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]carbazole-
1,3(2*H*,6*H*)-dione

84,6 μmol du composé de l'exemple 34 sont mis en solution dans 2 ml d'acide trifluoroacétique, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. L'acide est éliminé sous vide, puis le résidu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 228°C .

IR(KBr) : $\nu_{\text{C=O}} = 1698, 1753 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3341, 3643 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de masse : 373 $[\text{M} + 1]^+$.

EXEMPLE 36 : 4-(2-Hydroxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3
(2*H*,6*H*)-dione

261,7 μmol du composé de l'exemple 33 sont mis en solution dans 7 ml d'acide formique, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. L'acide est éliminé sous vide, puis le résidu est lavé, filtré et rincé avec du méthanol, avant d'être séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 258°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1695, 1757 cm^{-1} ; $\nu_{OH,NH}$ = 3243, 3525 cm^{-1} .

Spectre de masse : 359 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 37 : 2-Méthyl-1,3-dioxo-4-(2-[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}phénoxy)-
2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1*H*)-carboxylate de tert-
butyle

124,3 μmol du composé de l'exemple 33 sont dissous, sous atmosphère anhydre, dans 1 ml de dichlorométhane sec. La température de la solution est abaissée à 0°C, puis 161,5 μmol de triéthylamine, et 161,5 μmol d'anhydride triflique, sont successivement additionnés goutte à goutte au milieu réactionnel, qui est agité de 0°C à température ambiante, pendant 1h20. Après hydrolyse avec de l'eau distillée, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, puis la phase aqueuse extraite trois fois avec le même solvant. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 182°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1710, 1737, 1766 cm^{-1} .

Spectre de masse : 591 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 38 : Trifluoro-méthanesulfonate-2-[(2-méthyl-1,3-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyrrolo[3,4-c]carbazol-4-yl)oxy]phényle

Sous atmosphère inerte, 67,7 μmol du composé de l'exemple 37 sont dissous dans 1 ml de diméthylformamide distillé, en présence de 6,8 μmol de chlorure de bistriphénylphosphine de palladium, 203,1 μmol de chlorure de lithium sec, et de 81,2 μmol de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène. Après 4h20 d'agitation à 140°C, le milieu réactionnel est refroidi, puis le diméthylformamide éliminé. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 214°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1700-1708, 1757 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3430 cm^{-1} .

Spectre de masse : 491 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 39 : 8-(Benzyloxy)-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1*H*)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu lors de la purification du composé du stade B de l'exemple 21.

Point de fusion : 191°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1701, 1734 cm^{-1} ; ν_{OH} = 3425 cm^{-1} .

Spectre de masse : 565 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 40 : 8-(Benzyloxy)-2-méthyl-1,3-dioxo-4-(2-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]phénoxy)-2,3-dihydropyrrolo[3,4-c]carbazole-6(1*H*)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 37 à partir du composé de l'exemple 39.

Point de fusion : 186°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1703, 1714, 1724 cm^{-1} .

Spectre de masse : 697 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 41 : 8-Hydroxy-4-(2-hydroxyphénoxy)-2-méthylpyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3(2*H*,6*H*)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 18 à partir du composé de l'exemple 39.

Point de fusion : 200°C.

IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1691 cm^{-1} ; $\nu_{OH,NH}$ = 3399 cm^{-1} .

Spectre de masse : 375 $[M + 1]^+$.

EXEMPLE 42 : 12-(Benzhydryloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

5 **Stade A :** 7-(Benzhydryloxy)-3-[4-(1,4-benzodioxin-2-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrolo-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'exemple 5 à partir du composé de la préparation O.

Point de fusion : 138°C (décomposition).

10 IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ = 1707, 1753 cm^{-1} .

Spectre de masse : 641,5 $[M + 1]^+$.

Stade B : 12-(Benzhydryloxy)-7-méthyl-6,8-dioxo-7,8-dihydro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-13(6H)-carboxylate de tert-butyle

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'exemple 17 à partir du composé du stade A précédent.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 43 : Activité in vitro

✧ Leucémie murine L1210

20 La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 $\mu\text{g/ml}$ de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4.

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., Cancer Res.; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC_{50} , concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Tous les produits de l'invention montrent une bonne cytotoxicité sur cette lignée cellulaire. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 20 présente une IC_{50} de 0,074 μM sur L1210.

✧ Lignées cellulaires humaines

Les composés de l'invention ont également été testés sur des lignées cellulaires humaines issues de tumeurs solides selon le même protocole expérimental que celui décrit sur la leucémie murine L1210 mais avec des temps d'incubation de 4 jours au lieu de 2 jours. A titre indicatif, le composé de l'exemple 20 présente un IC_{50} de 190 nM sur le carcinome de la prostate DU145 et de l'ordre de 10 à 200 nM sur des lignées humaines issues de carcinome pulmonaire non à petites cellules A549, de carcinome du colon HT-29 et de carcinome épidermoïde KB-3-1.

EXEMPLE 44 : Action sur le cycle cellulaire

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produit testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 $\mu g/ml$ de RNase et 50 $\mu g/ml$ d'iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés de l'invention sont particulièrement intéressants. Ainsi, ils induisent une accumulation d'au moins 70 % des cellules en phase G2 + M après 21 heures à une concentration inférieure à 2.5 μM .

EXEMPLE 45 : Activité in vivo

Activité antitumorale sur la leucémie P 388

La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales (10^6 cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris B6D2F1 femelles (Iffa Credo, France). Six souris de 18 à 20 g ont été utilisées par groupe expérimental. Les produits ont été administrés par voie intrapéritonéale au jour 1.

L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

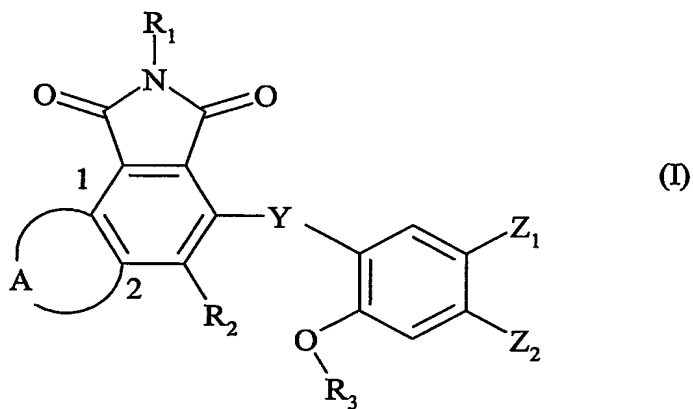
$$\text{T/C \% (souris)} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

Les résultats obtenus montrent une excellente activité in vivo sur le modèle leucémique P 388 avec un T/C de 210 % pour une dose de 50 mg/kg, ainsi qu'une faible toxicité des composés témoin d'un excellent index thérapeutique.

EXEMPLE 46 : Composition pharmaceutique : soluté injectable

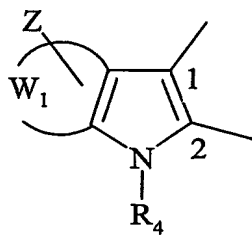
Composé de l'exemple 20 10 mg

Eau distillée pour préparations injectables 25 ml

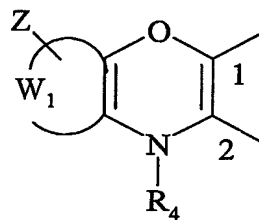
REVENDICATIONS**1. Composés de formule (I) :**

dans laquelle :

- 5 • A représente avec les atomes de carbone auquel il est lié, un groupement de formule (a) ou (b) :



(a)



(b)

dans lesquels :

- ✧ W₁ représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,

- ✧ Z représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, cyano, hydroxy, alkoxy

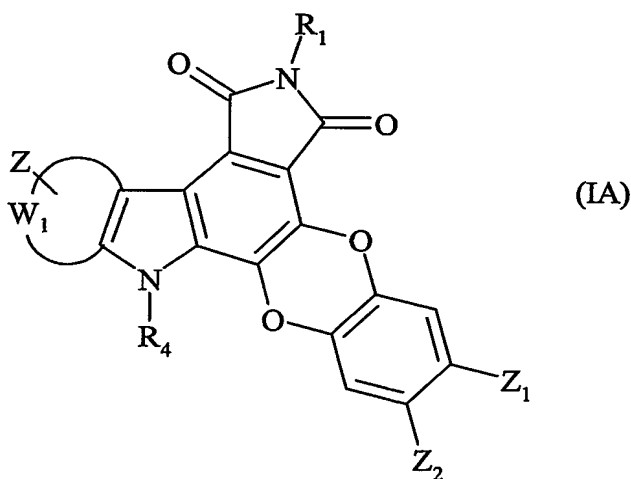
(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, NR₅R₆, dans lequel R₅ et R₆, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 5 ✧ R₄ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement -C(O)-OR'₅, dans lequel R'₅ représente un groupement choisi parmi groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10 • Y représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou groupement méthylène,
- R₂ représente un atome d'hydrogène, et dans ce cas :
R₃ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou SO₂CF₃,
- 15 • ou bien R₂ et R₃ forment une liaison,
- R₁ représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi -OR''₅, -NR''₅R''₆, dans lesquels R''₅ et R''₆ ont
- 20 les mêmes définitions que R₅ et R₆ tels que définis précédemment,
- Z₁ et Z₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou,
Z₁ et Z₂ forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un groupement phényle,
- étant entendu que, lorsque Z représente un atome d'hydrogène alors R₁ est différent de
- 25 atome d'hydrogène,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphthyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

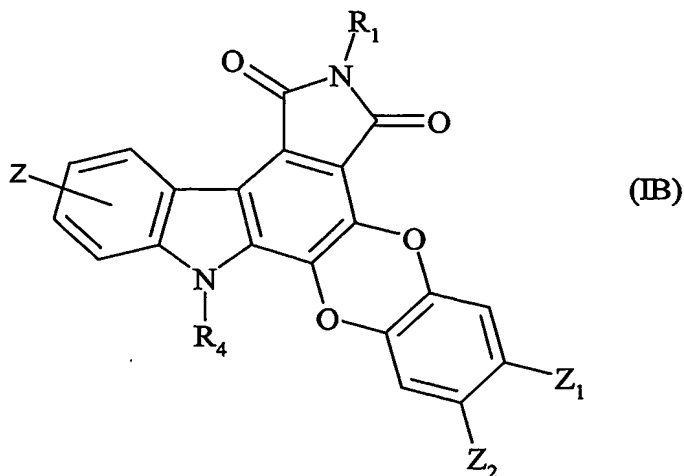
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

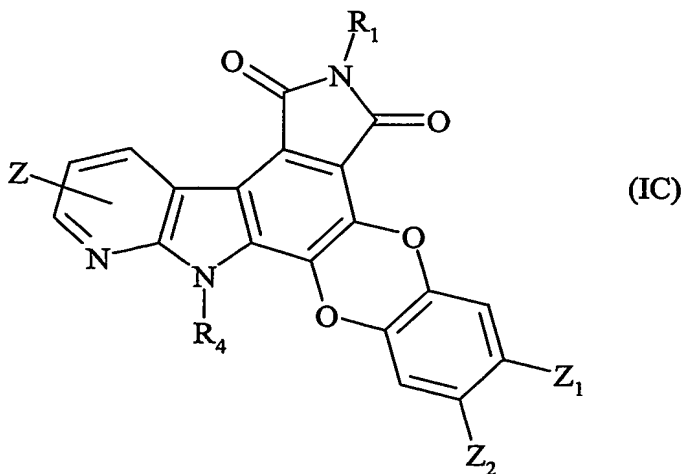
3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :

66



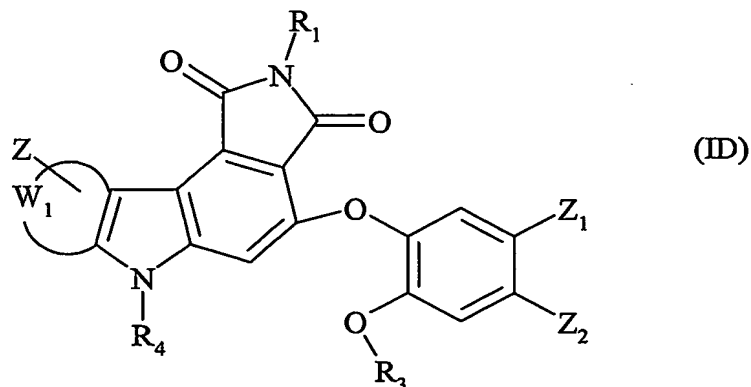
dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :



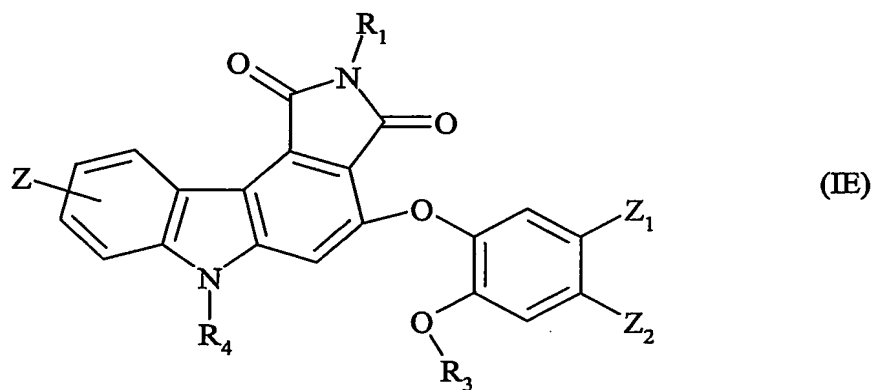
dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (ID) :



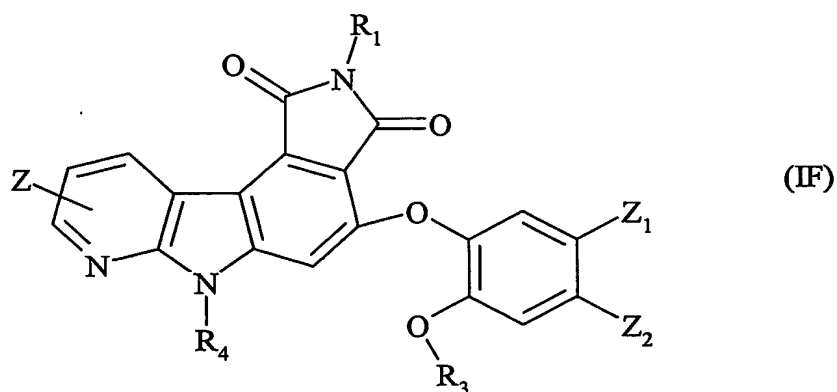
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IE) :



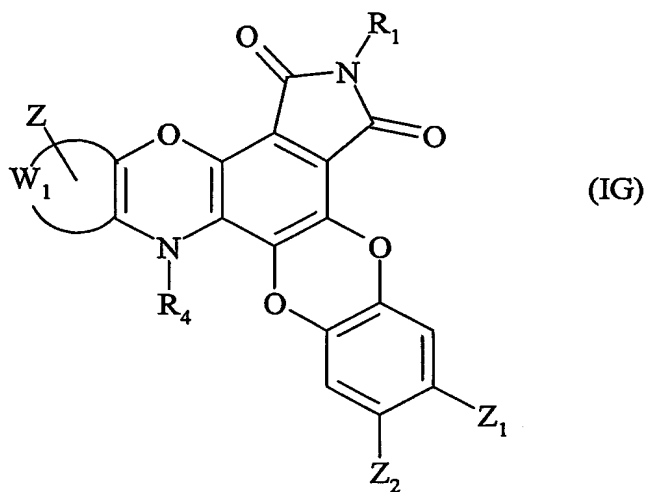
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IF) :



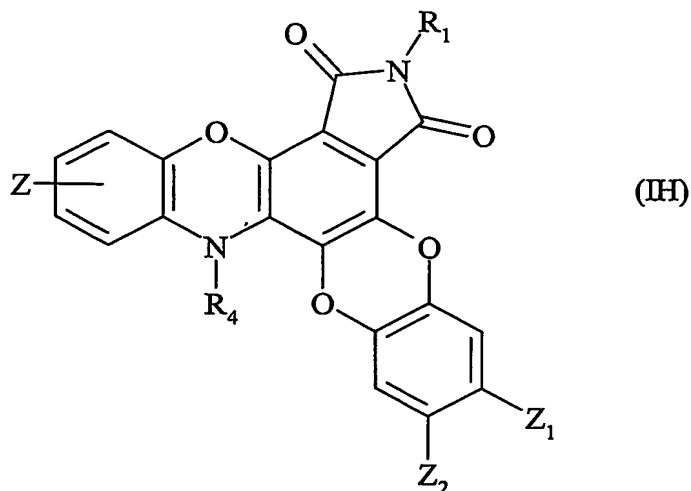
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 **8.** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 5, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IG) :



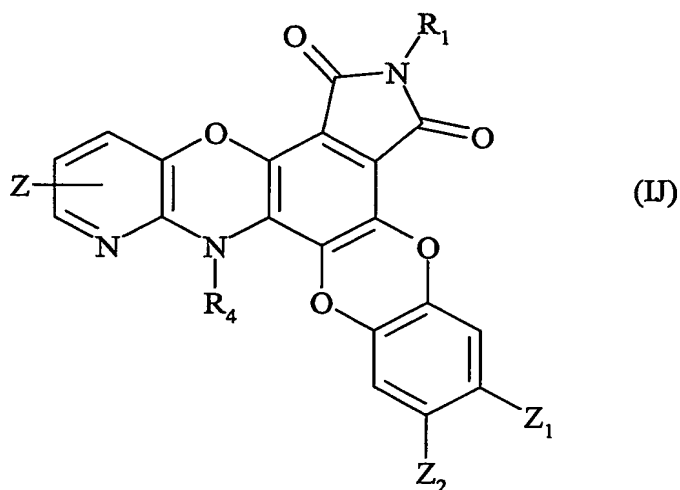
dans laquelle R_1 , R_4 , W_1 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 10 **9.** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 8, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IH) :



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

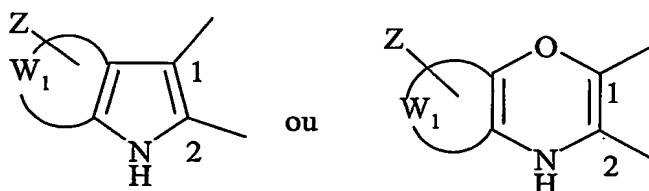
- 5 **10.** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 8, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IJ) :



dans laquelle R_1 , R_4 , Z , Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce que Z représente un atome d'hydrogène, halogène ou un groupement hydroxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisés en ce que A, avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés, représentent les groupements de formules :



leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisés en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

14. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi -NR₅R₆, dans lequel R₅ et R₆ sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce que Z₁ et Z₂ représentent l'atome d'hydrogène, leurs énantiomères,

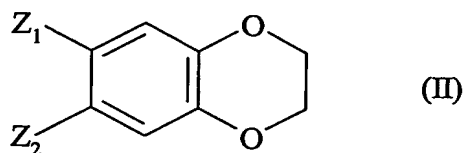
diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 11-fluoro-7-méthyl[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-fluoro[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-10-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl]-11-hydroxy[1,4]benzodioxino[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-6,8-dione,
- 7-[2-(diméthylamino)éthyl][1,4]benzodioxino[2,3-e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-6,8-dione.

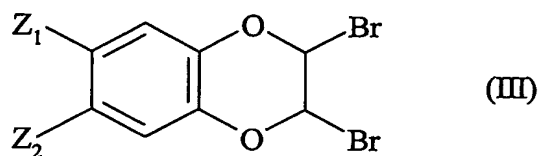
leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

17. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

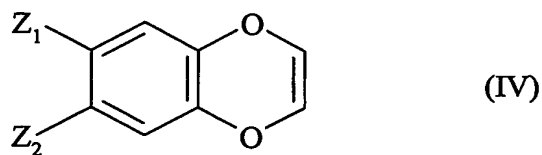


dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la formule (I), composé de formule (II) que l'on fait réagir avec du N-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle pour conduire au composé de formule (III) :

72

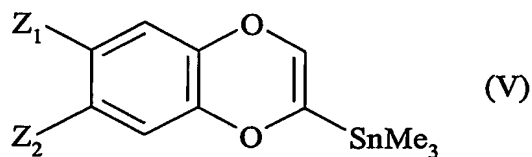


dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (III) qui est mis à réagir avec de l'iodure de sodium pour conduire
au composé de formule (IV) :



5

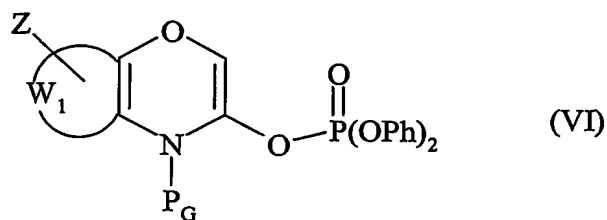
dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du n-butyllithium puis du chlorure
de triméthylétain pour conduire au composé de formule (V) :



10

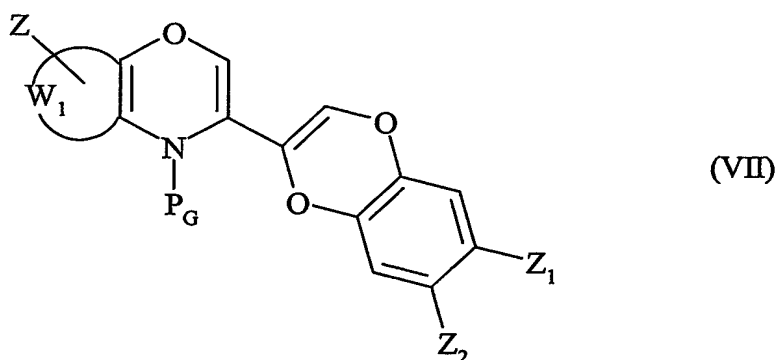
dans laquelle Z_1 et Z_2 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (V) qui est :

- soit traité, en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0), par un
composé de formule (VI) :

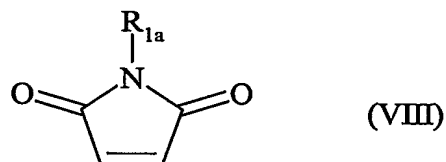


15

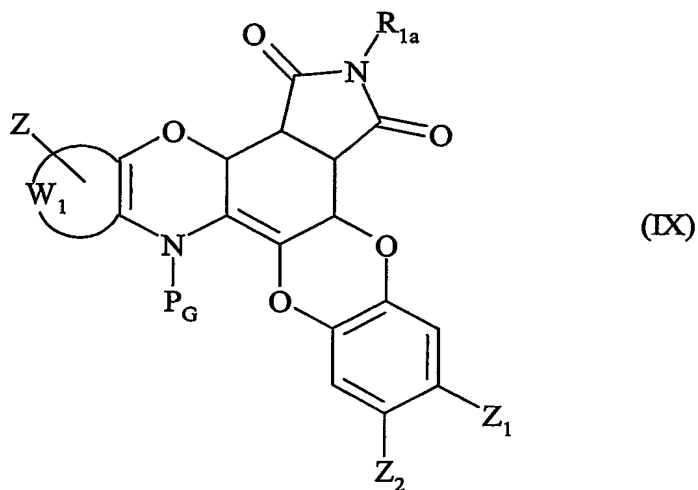
dans laquelle P_G représente un groupement protecteur des amines bien connu en
synthèse organique et W_1 et Z sont tels que définis dans la formule (I) pour conduire
au composé de formule (VII) :



dans laquelle P_G , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (VII) qui est traité par un composé de formule (VIII) :

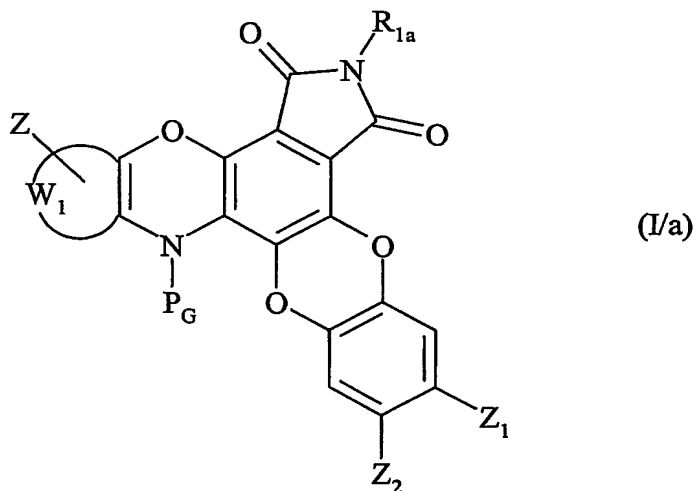


5 dans laquelle R_{1a} , représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, pour
conduire au composé de formule (IX) :

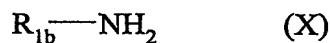


dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (IX) qui est mis en présence de N-bromosuccinimide et de
10 peroxyde de benzoyle, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier
des composés de formule (I) :

74

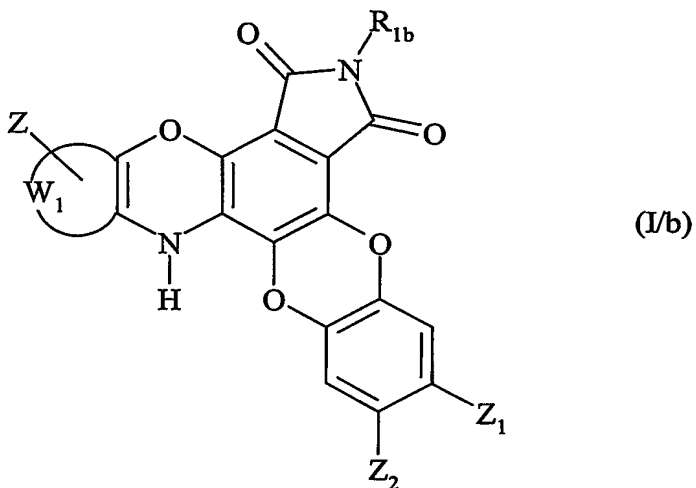


dans laquelle P_G , R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par un composé de formule (X) :



5

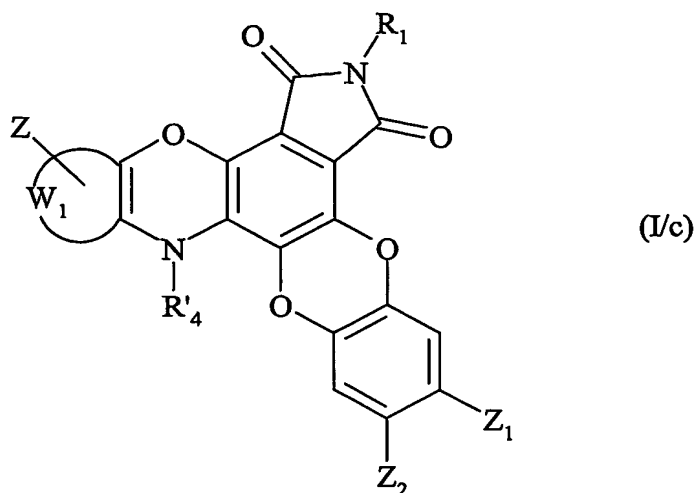
dans laquelle R_{1b} , différent de atome d'hydrogène et de groupement méthyle, a la même définition que R_1 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



10

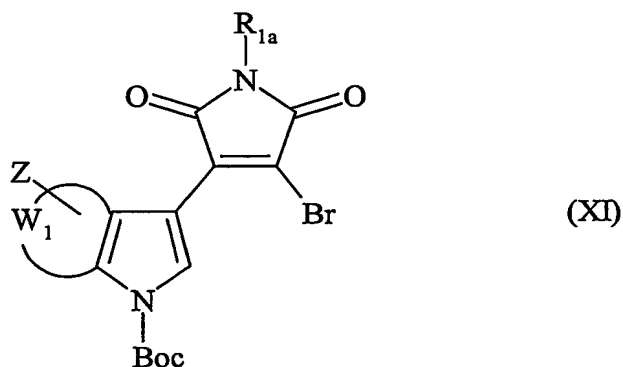
dans laquelle R_{1b} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, les composés des formules (I/a) et (I/b) forment les composés de formule (I/c) :

75

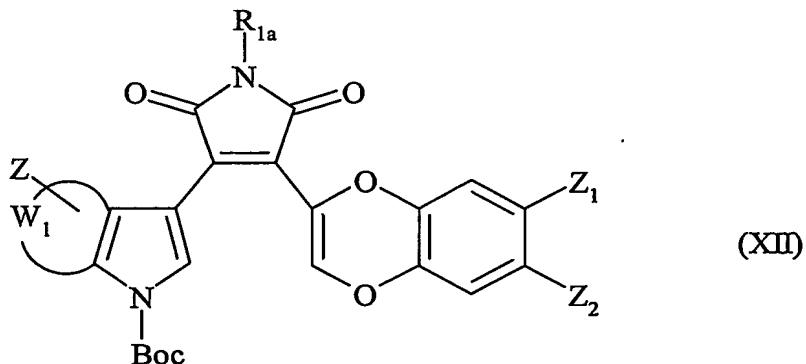


dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement P_G et R₁, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,

- soit traité, en présence de chlorure de bistriphénylphosphinepalladium (II), par un composé de formule (XI) :

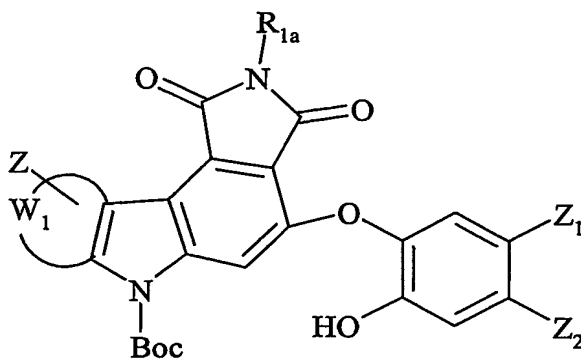


dans laquelle Boc représente un groupement tert-butoxycarbonyl et R_{1a}, W₁ et Z sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule (XII) :

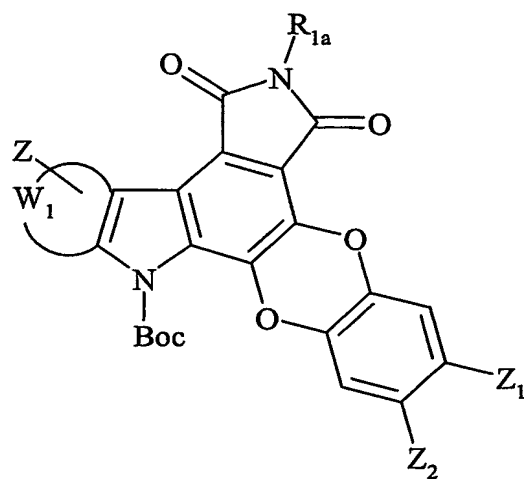


dans laquelle Boc, R_{1a}, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XII) qui est :

- ♦ soit irradié par une lampe UV, en présence d'iode, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire aux composés de formules (I/d) et (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



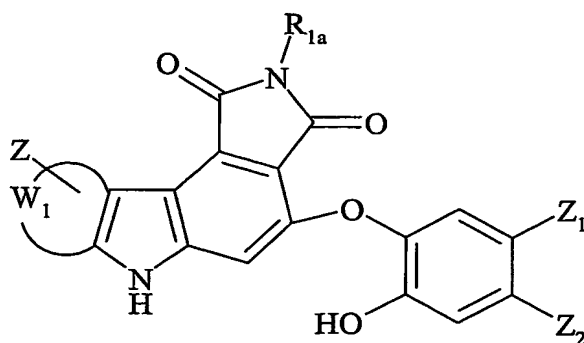
(I/d)



(I/e)

dans lesquelles Boc, R_{1a}, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/d) :

- ✧ dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



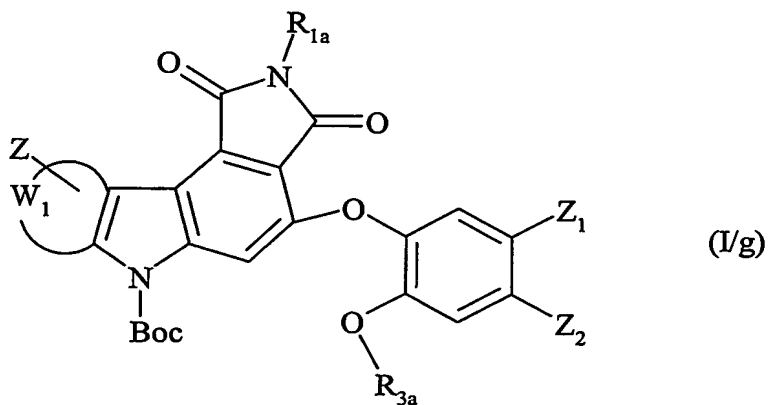
(I/f)

dans laquelle R_{1a}, Z, Z₁, Z₂ et W₁ sont tels que définis précédemment,

✧ soit soumis éventuellement à l'action d'un composé de formule (XIII) :

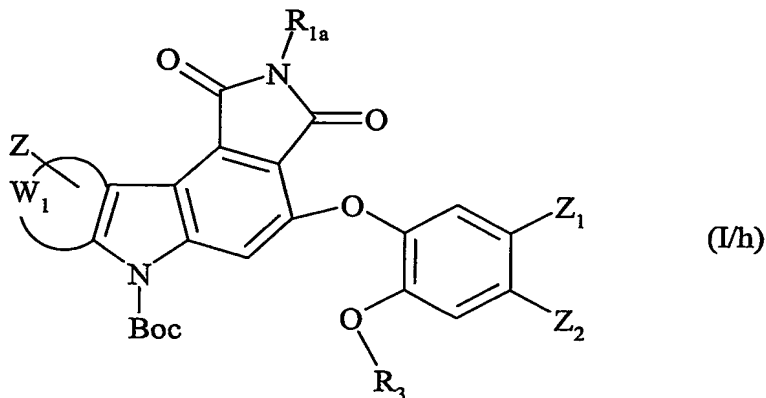


dans laquelle R_{3a} , différent de atome d'hydrogène, à la même définition que R_3 dans la formule (I) et G est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



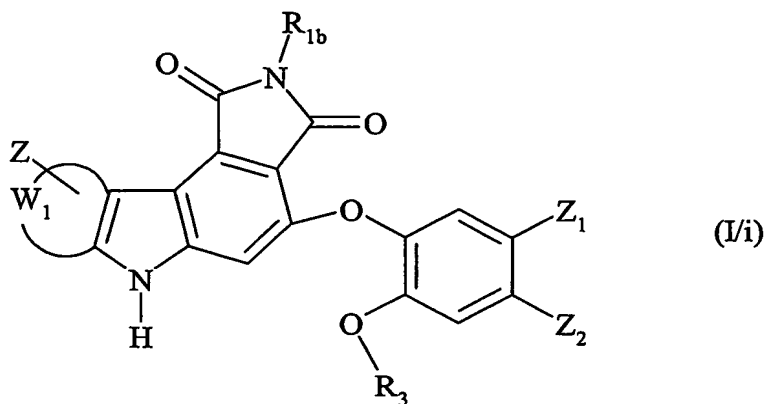
dans laquelle Boc , R_{1a} , R_{3a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/d), (I/e) et (I/g) forment le composé de formule (I/h) :



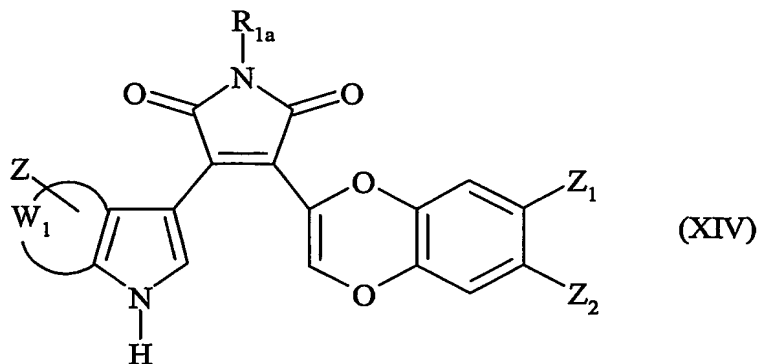
dans laquelle Boc , R_{1a} , R_3 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/h) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



5 dans laquelle R_{1b} , R_3 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

♦ soit soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (XIV) :

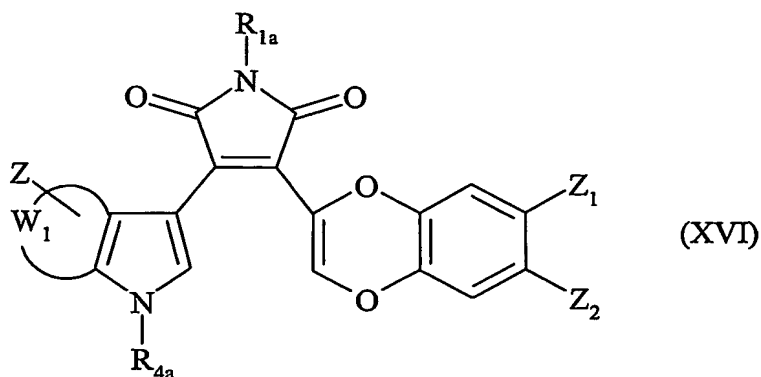


dans laquelle R_{1a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

10 composé de formule (XIV) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :

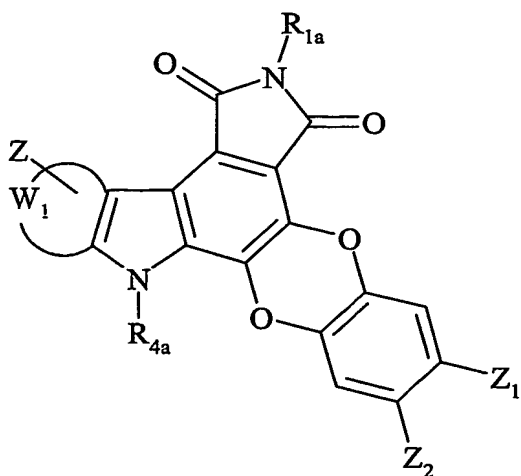


dans laquelle G représente un groupement partant et R_{4a} , différent de atome d'hydrogène, a la même définition que R_4 dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XVI) :

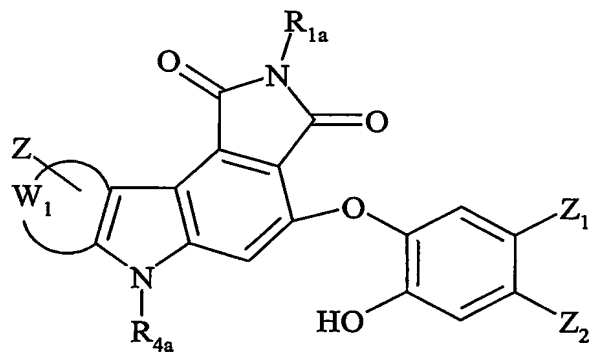


dans laquelle R_{1a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (XVI) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le
 composé de formule (XII) pour conduire aux composés de formules (I/j) et (I/k) cas
 particulier des composés de formule (I) :

5

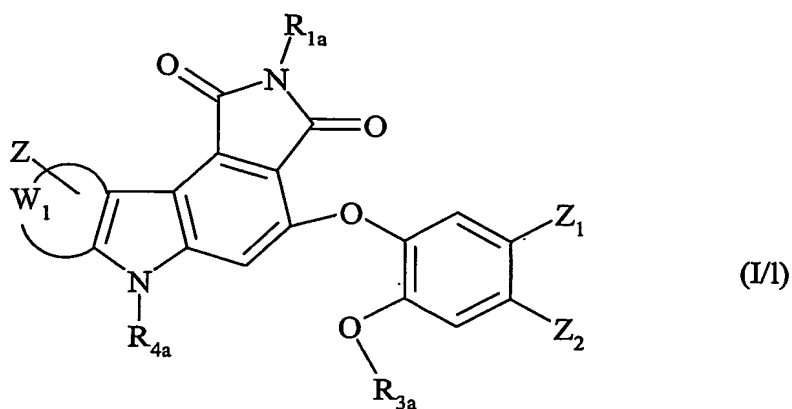


(I/j)

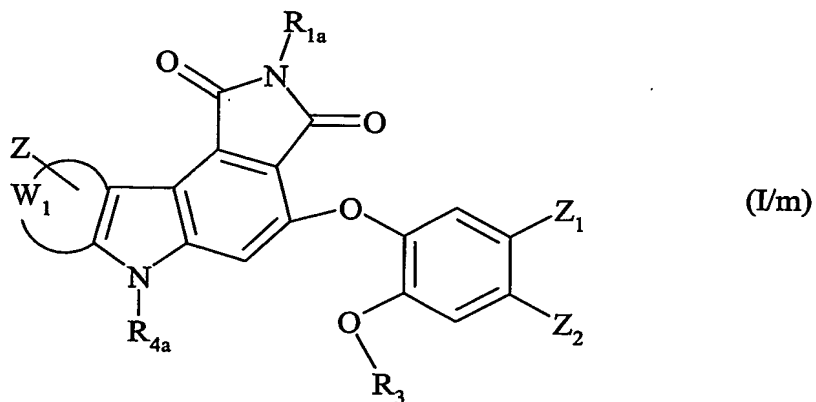


(I/k)

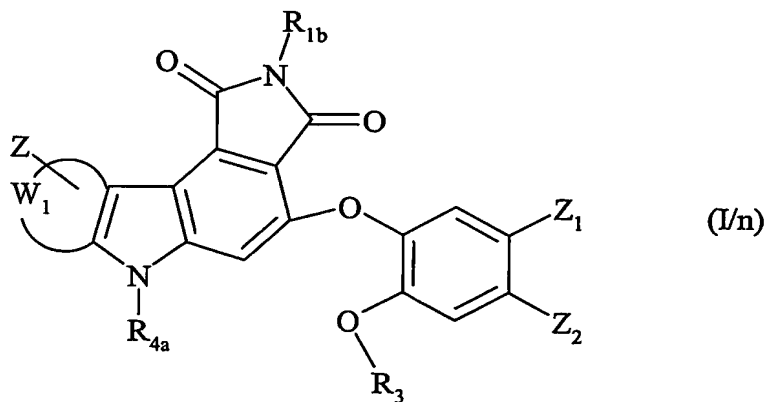
dans lesquelles R_{1a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (I/k) qui est éventuellement soumis à l'action d'un composé de
 formule (XIII) tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule
 (I/l) :



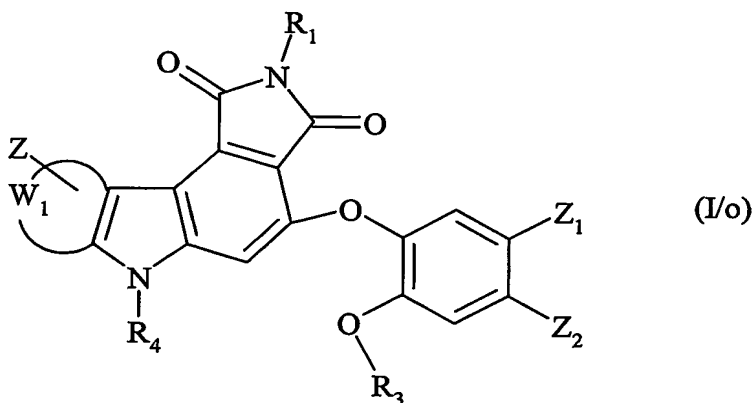
dans laquelle R_{1a} , R_{3a} , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/j), (I/k) et (I/l) forment les composés de formule (I/m) :



- 5 dans laquelle R_{1a} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/m) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/h) pour conduire au composé de formule (I/n) :



dans laquelle R_{1b} , R_3 , R_{4a} , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/e), (I/h) et (I/i), (I/m) et (I/n) forment les composés de formule (I/o) :



5 dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , Z , Z_1 , Z_2 et W_1 sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/o) forment l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs N-oxydes et, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 18. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15 19. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18, utiles en tant que médicament, dans le traitement des cancers.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D498/14 C07D498/22 C07D491/14 C07D487/04 A61P35/00
A61K31/5365

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | US 5 705 511 A (HUDKINS ROBERT L ET AL) 6 January 1998 (1998-01-06) cited in the application the whole document | 1, 18 |
| A | EP 0 841 337 A (ADIR) 13 May 1998 (1998-05-13) cited in the application the whole document | 1, 18 |
| A | WO 98/09967 A (AKAMA TSUTOMU ;AKINAGA SHIRO (JP); INO YOJI (JP); KANAI FUMIHIKO () 12 March 1998 (1998-03-12) the whole document | 1, 18 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2004

Date of mailing of the international search report

16/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03069

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5705511 | A | 06-01-1998 | US 5594009 A | 14-01-1997 |
| | | | US 5591855 A | 07-01-1997 |
| | | | US 5475110 A | 12-12-1995 |
| | | | AT 211472 T | 15-01-2002 |
| | | | AU 705306 B2 | 20-05-1999 |
| | | | AU 3998695 A | 06-05-1996 |
| | | | BR 9509348 A | 04-11-1997 |
| | | | CA 2202487 A1 | 25-04-1996 |
| | | | DE 69524882 D1 | 07-02-2002 |
| | | | DE 69524882 T2 | 12-09-2002 |
| | | | DK 785938 T3 | 22-04-2002 |
| | | | EP 1088823 A1 | 04-04-2001 |
| | | | EP 0785938 A1 | 30-07-1997 |
| | | | ES 2170812 T3 | 16-08-2002 |
| | | | FI 971479 A | 11-06-1997 |
| | | | JP 2001509775 T | 24-07-2001 |
| | | | NO 971677 A | 11-06-1997 |
| | | | NZ 296244 A | 25-11-1998 |
| | | | NZ 332253 A | 28-07-2000 |
| | | | PT 785938 T | 28-06-2002 |
| | | | WO 9611933 A1 | 25-04-1996 |
| EP 0841337 | A | 13-05-1998 | FR 2755691 A1 | 15-05-1998 |
| | | | AT 205212 T | 15-09-2001 |
| | | | AU 716973 B2 | 09-03-2000 |
| | | | AU 4440497 A | 14-05-1998 |
| | | | BR 9705448 A | 14-03-2000 |
| | | | CA 2220995 A1 | 08-05-1998 |
| | | | CN 1182087 A , B | 20-05-1998 |
| | | | DE 69706502 D1 | 11-10-2001 |
| | | | DE 69706502 T2 | 08-05-2002 |
| | | | DK 841337 T3 | 19-11-2001 |
| | | | EP 0841337 A1 | 13-05-1998 |
| | | | ES 2163725 T3 | 01-02-2002 |
| | | | GR 3037037 T3 | 31-01-2002 |
| | | | HK 1010870 A1 | 09-05-2003 |
| | | | HU 9701922 A2 | 28-12-1998 |
| | | | JP 10139779 A | 26-05-1998 |
| | | | NO 974985 A | 11-05-1998 |
| | | | NZ 329134 A | 25-03-1998 |
| | | | PL 323033 A1 | 11-05-1998 |
| | | | PT 841337 T | 28-12-2001 |
| | | | US 5807882 A | 15-09-1998 |
| | | | ZA 9710059 A | 25-05-1998 |
| WO 9809967 | A | 12-03-1998 | AU 4136197 A | 26-03-1998 |
| | | | WO 9809967 A1 | 12-03-1998 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/03069

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D498/14 C07D498/22 C07D491/14 C07D487/04 A61P35/00
A61K31/5365

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| A | US 5 705 511 A (HUDKINS ROBERT L ET AL) 6 janvier 1998 (1998-01-06) cité dans la demande le document en entier | 1, 18 |
| A | EP 0 841 337 A (ADIR) 13 mai 1998 (1998-05-13) cité dans la demande le document en entier | 1, 18 |
| A | WO 98/09967 A (AKAMA TSUTOMU ; AKINAGA SHIRO (JP); INO YOJI (JP); KANAI FUMIHIKO) () 12 mars 1998 (1998-03-12) le document en entier | 1, 18 |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Diederer, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/03069

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| US 5705511 | A | 06-01-1998 | US 5594009 A | 14-01-1997 |
| | | | US 5591855 A | 07-01-1997 |
| | | | US 5475110 A | 12-12-1995 |
| | | | AT 211472 T | 15-01-2002 |
| | | | AU 705306 B2 | 20-05-1999 |
| | | | AU 3998695 A | 06-05-1996 |
| | | | BR 9509348 A | 04-11-1997 |
| | | | CA 2202487 A1 | 25-04-1996 |
| | | | DE 69524882 D1 | 07-02-2002 |
| | | | DE 69524882 T2 | 12-09-2002 |
| | | | DK 785938 T3 | 22-04-2002 |
| | | | EP 1088823 A1 | 04-04-2001 |
| | | | EP 0785938 A1 | 30-07-1997 |
| | | | ES 2170812 T3 | 16-08-2002 |
| | | | FI 971479 A | 11-06-1997 |
| | | | JP 2001509775 T | 24-07-2001 |
| | | | NO 971677 A | 11-06-1997 |
| | | | NZ 296244 A | 25-11-1998 |
| | | | NZ 332253 A | 28-07-2000 |
| | | | PT 785938 T | 28-06-2002 |
| | | | WO 9611933 A1 | 25-04-1996 |
| EP 0841337 | A | 13-05-1998 | FR 2755691 A1 | 15-05-1998 |
| | | | AT 205212 T | 15-09-2001 |
| | | | AU 716973 B2 | 09-03-2000 |
| | | | AU 4440497 A | 14-05-1998 |
| | | | BR 9705448 A | 14-03-2000 |
| | | | CA 2220995 A1 | 08-05-1998 |
| | | | CN 1182087 A , B | 20-05-1998 |
| | | | DE 69706502 D1 | 11-10-2001 |
| | | | DE 69706502 T2 | 08-05-2002 |
| | | | DK 841337 T3 | 19-11-2001 |
| | | | EP 0841337 A1 | 13-05-1998 |
| | | | ES 2163725 T3 | 01-02-2002 |
| | | | GR 3037037 T3 | 31-01-2002 |
| | | | HK 1010870 A1 | 09-05-2003 |
| | | | HU 9701922 A2 | 28-12-1998 |
| | | | JP 10139779 A | 26-05-1998 |
| | | | NO 974985 A | 11-05-1998 |
| | | | NZ 329134 A | 25-03-1998 |
| | | | PL 323033 A1 | 11-05-1998 |
| | | | PT 841337 T | 28-12-2001 |
| | | | US 5807882 A | 15-09-1998 |
| | | | ZA 9710059 A | 25-05-1998 |
| WO 9809967 | A | 12-03-1998 | AU 4136197 A | 26-03-1998 |
| | | | WO 9809967 A1 | 12-03-1998 |